

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Факултет за медицински науки
Втор циклус студии
Хемиско-биохемиска лабораторија



Добрила Паскова

ПРИМЕНАТА НА МОЛЕКУЛАРНО-БИОЛОШКИТЕ ТЕХНИКИ ПРИ ОДРЕДУВАЊЕ
НА ГЕНЕТСКАТА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА ЗА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, август 2013 год.

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Факултет за медицински науки
Втор циклус студии
Хемиско-биохемиска лабораторија



Добрила Паскова

ПРИМЕНАТА НА МОЛЕКУЛАРНО-БИОЛОШКИТЕ ТЕХНИКИ ПРИ ОДРЕДУВАЊЕ
НА ГЕНЕТСКАТА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА ЗА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД

Штип, август 2013 год.

Ментор: Доцент д-р Невенка Величкова
Факултет за медицински науки

Комисија за оценка и одбрана:

Претседател:
Доц.Д-р Татјана Рушковска

Член:
Вон.Проф.Д-р Билјана Ѓоргеска

Член:
Доц.Д-р Невенка Величкова

БЛАГОДАРНОСТ

Како што секое човечко суштество коешто ги прави своите први чекори при неговото исправување на две нозе има потреба од поддршка, водење и насочување од најблиските, како што секој ученик којшто ги совладува првите вештини на читање и пишување има потреба од поддршка, водење и насочување, така и секој студент којшто ги совладува вештините поврзани со неговата професија има потреба од водење, насочување и поддршка од страна на својот ментор. Таа поврзаност помеѓу ученикот и учителот, тоа предавање на знаење и искуство го прави човекот супериорен во однос на сите други и го има издигнато човечкиот вид на степен на општества и цивилизации. Поради тоа, секој поединец длабоко во себе ги чува спомените на своите ментори и учители, било да се тоа родители, роднини или пак учители, наставници и професори – кои претставуваат дел од неговиот живот. Сакале да признаеме или не, благодарноста ја носиме во нашите срца и во нашата свест, и не секогаш имаме можност таа наша потреба од изразување благодарност да им ја искажеме или изречеме јавно на личностите кои не трансформирале во вистински човечки суштества.

Поради тоа и јас како едно такво човечко суштество кое поминало и се уште минува низ процесот на своето усовршување, чувствувам потреба најискрено да се заблагодарам на доцент д-р Невенка Величковска, менторот на мојот специјалистички труд, за нејзината безрезервна поддршка, визија и професионализам, како и перфекционизам со кој ме инспирираше, водеше и ми помагаше во изработката на истиот. Им благодарам на сите коишто со своето знаење и стручност дадоа свој придонес во финализацијата на овој специјалистички труд.

Голема благодарност упатувам до вработените во ПЗУ „Медико Техник Александар“ коишто успешно ми помогнаа да ги исцрпам сите податоци од пациентите со оваа проблематика, како и поддршката што ја имав од сите мои колеги, бидејќи тие имаа голема доверба во мене.

Бескрајна благодарност изразувам и на моето семејство коешто ме поткрепуваше со довербата во мене и постојано ме поддржуваше во изработката, а наедно и со голема истрајност и позитивност ме следеше во надградувањето на моето образование.

Голема благодарност и на комисијата која учествуваше во одбраната на овој мој труд.

И на крајот, упатувам бескрајна благодарност кон сите вас коишто и понатаму ќе бидете мои учители.

Ви благодарам од сè срце!

Верувам дека овој труд ќе се најде меѓу поголемите трудови во научната област и ќе биде добар пример и поттик за идните генерации, затоа што зад секој успешен труд, стои успешен ментор.

СОДРЖИНА

• Абстракт	7
• Abstract	8
• 1. Вовед	9
• 1.1. Етиологија на дијабетесот	10
• 1.2. Класификација на дијабетесот	11
• 1.2.1. Дијабетес мелитус од тип 1	13
• 1.2.2. Дијабетес мелитус од тип 2	14
• 1.2.3. Други типови дијабетес	14
• 1.3. Знаци и симптоми за дијабетес	16
• 1.3.1. Дијабетски итни случаи	20
• 1.3.2. Компликации	20
• 1.4. Причини	21
• 1.5. Патофизиологија	23
• 1.6. Дијагноза	26
• 1.7. Генетски фактори за наследување на дијабетес	28
• 1.8. Третман	36
• 1.8.1. Стил на живеење	37
• 1.8.2. Медикаменти	37
• 1.8.3. Поддршка	37
• 1.9. Проверка на шеќерот во лабораторија	38
• 1.10. Принципи и техники на истражувања во молекуларната биологија ...	39
• 1.11. Орто-толуидинска метода	42
• 1.12. Ферицијанидна метода	43
• 1.13. Хексокиназен метод	44
• 1.14. Глукозо оксидазен (колориметриски Trinder PAP) метод	44
• 1.15. Глукозо оксидазен (O ₂ –потрошувачки) метод	45
• 1.16. Клиничка примена на методите	46
• 1.17. Улогата на молекуларно биолошките методи во раната дијагностика на ДМ	47
• 2. Цел на специјалистичкиот труд	49
• 3. Материјали и методи	50
• 4. Резултати и дискусија	50
• 5. Заклучок	64
• 6. Литература	66

Наслов

„Примената на молекуларно-биолошките техники при одредување на генетската предиспозиција за дијабетес мелитус“

Абстракт

Дијабетес мелитус (ДМ) или честопати означен само како дијабетес, претставува една група метаболички болести во кои личноста има високо ниво на шеќер во крвта, или поради тоа што телото не создава доволно инсулин, или затоа што клетките не одговараат на инсулинот што е создаден.

Бидејќи дијабетесот претставува болест на модерното време, целта на овој труд е: проценка на степенот на популацијата заболени со дијабетес мелитус; да се проследи застапеноста на дијабетес мелитус во општата популација; да се проследи клиничкиот тек; да се наведат дијагностичките процедури за дијабетес мелитус; компликациите кај дијабетес мелитус; улогата на лаборантот и следењето на лабораториските анализи; колку оваа болест е наследна кај популацијата.

Како материјал се користени податоци добиени од пациентите во ПЗУ “МТ Александар” во Струмица, поточно медицинската документација што дава информации за иследувањата на група испитаници – матични пациенти заболени од дијабетес, нивното праќање во специјализирани институции, за нивно дијагностицирање и поставување соодветна терапија, како и анамнестичките податоци.

Во нашата амбуланта “МТ Александар” што опфаќа 6.000 пациенти, откриено е дека од нив, до 2012 година има 314 пациенти со дијабетес. Бројот на пациентите заболени од дијабетес мелитус постепено се зголемува со текот на годините, а со тоа и нивната процентуална застапеност во однос на останатите пациенти.

Како резултат на горенаведените анализи и иследувања се доаѓа до заклучок дека дијабетес мелитус е се повеќе застапен кај нас, но и во другите земји.

Клучни зборови:

GDM (Гестациски дијабетес мелитус), DM1 (Дијабетес мелитус од Тип1), DM2 (Дијабетес мелитус од Тип2), LADA (Латентен автоимун дијабетес кај возрасните), RAS (ренин ангиотензин систем).

Title

“Application of molecular-biological techniques upon the determination of the genetic predisposition for diabetes mellitus”

Abstract

Diabetes mellitus (DM) or often labeled simply as diabetes, is a group of metabolic diseases in which a person has high blood sugar, either because the body does not produce enough insulin, or because cells do not respond to the insulin that goes into bore .

Because diabetes is a disease of modern times, the goal of this work is: assessing of the extent of the population affected by diabetes mellitus; tracing the presence of diabetes mellitus in the general population; tracing the clinical course; indicating the diagnostic procedures for diabetes mellitus; complications in diabetes mellitus; role of laboratory technician and monitoring laboratory analysis; how much this disease is hereditary in the population.

As the material we used the data obtained from patients PHI "MT Alexander" - Strumica, ie the medical documentation that provides information about investigations group of respondents - diabetes patients, their sending in the specialized institutions for their diagnosis and appropriate treatment setting, and anamnestic data.

In our clinic, "MT Alexander," which includes 6000 patients, is found that we have 314 patients with diabetes in 2012. The number of patients with diabetes mellitus has been gradually increasing over the years, and thus their percentage in relation to the other patients. As a result of the above analyzes and investigations are coming to the conclusion that diabetes mellitus is more and more frequent, not only in other countries but also in ar country.

Key words: *GDM (gestational diabetes mellitus), DM1 (diabetes mellitus Type 1), DM2 (diabetes mellitus by Type 2), LADA (latent autoimmune diabetes in adults Diabetes), RAS (renin angiotensin system).*

1. БОВЕД (INTRODUCTION)

Дијабетес мелитус (ДМ) е метаболен синдром на нарушен метаболизам на јаглехидрати, липиди и протеини што примарно се карактеризираат со хипергликемија, како и со појава на микроваскуларни (ретинопатија, нефропатија) и макроваскуларни компликации (коронарна, цереброваскуларна и периферна васкуларна болест) со преголем морбидитет и морталитет како и со нарушување на квалитетот на животот. ДМ тип 1 (околу 10 % од сите видови на дијабетес) се карактеризира со апсолутен недостаток на инсулин, каде што е потребен егзоген инсулин за

постигнување еугликемија. Многу почест е ДМ тип 2 кој опфаќа околу 90% од адултните со ДМ и се карактеризира со инсулински недостаток или инсулинска резистенција.

Исто така, дијабетес мелитус или честопати означен само како дијабетес, претставува една група метаболички болести при кои, кај организмот се дијагностицира високо ниво на шеќер во крвта, или поради тоа што телото не создава доволно инсулин, или затоа што клетките не одговараат на инсулинот којшто е создаден. Овој шеќер во крвта создава класични симптоми на полиурија (зачестено уринирање), полидипсија (зголемена жед) и полифагија (зголемена глад).

Постојат два типа дијабетес:

- Дијабетес од тип 1: резултира од неможноста на телото да создава инсулин, па од личноста се бара да инјектира инсулин. (Исто така е наречен и инсулински зависен дијабетес мелитус, или накусо IDDM, и јувенилен дијабетес).
- Дијабетес од тип 2: резултира од инсулинската резистентност, состојба во којашто клетките не успеваат правилно да го користат инсулинот, понекогаш комбиниран со една апсолутна инсулинска дефициенција. (Претходно означен како инсулински независен дијабетес мелитус, накусо NIDDM, и дијабетес што настапува во возраста).

Во другите форми на дијабетес мелитус се вбројуваат конгениталниот дијабетес, којшто се должи на генетските дефекти во инсулинската секреција, дијабетес поврзан со цистична фиброза, стероиден дијабетес условен од високи дози гликокортикоиди и неколку форми моногеничен дијабетес. Гестацискиот дијабетес, исто така, се вбројува во другите форми дијабетес и е присутен кај бремените жени коишто претходно никогаш немале дијабетес, но за време на бременоста имаат високо ниво глукоза во крвта. Тој може да се развие во дијабетес мелитус од тип 2.

1.1. Етиологија на дијабетесот

Зборот „дијабетес“ доаѓа од латинскиот *diabētēs*, кој пак потекнува од старогрчкиот *διαβήτης* (дијабет) што буквално значи "случаен минувач низ некој сифон". [43] Античкиот грчки лекар Aretaeus од Кападокија (fl. 1 век од нашата ера) го користел тој збор со значење "прекумерно испуштање на урината", како име за болеста.[28][13] Имено, зборот доаѓа од грчки *διαβαίνειν*, што значи „да поминат низ“ [8] кој е составен од зборот *δια-*(диа-), што значи „преку“ изборот *βαίνειν* (*bainein*), што значи „да оди“.[28] Зборот „дијабетес“ по првпат е запишан на англиски јазик, во форма *diabete*, и тоа во медицински текст напишан околу 1425 година.

Зборот "мелитус" доаѓа од класичниот латински збор мелитус т.е. *melitus*, што значи;[45] (т.е. засладен со мед;[45] мед сладок [37]). Латинскиот збор доаѓа од *Mell*,што значи "мед; [45][37] медено-сладок;[37] нешто пријатно,[37]" и суфиксот *-itus*,[40] чиешто значење е исто како и на англискиот суфикс *"-ite."* [44] Томас Вилис во 1675 го додал зборот "мелитус" на зборот "дијабетес" и тоа, како ознака за болеста, кога констатирал дека урината на дијабетичарот имала сладок вкус (гликозурија). [39] Овој сладок вкус бил забележан во урината од страна на античките Грци, Кинезите, Египќаните, Индијците и Персијците.

1.2. Класификација на дијабетесот

Сите форми на дијабетес претставувале закана сè додека инсулинот не станал достапен во 1921, а дијабетесот од тип 2 може да биде контролиран со лекови. Дијабетес од тип 1 и 2 претставуваат хронични состојби што обично не можат да бидат излечени.

Кај дијабетес мелитус од тип 1 биле тестирани панкреасни транспланти со ограничен успех. Гастричната бајпас хирургија била успешна кај многу со морбиден *obesitas* т.е. дебелина и дијабетес мелитус од тип 2. Гестацискиот дијабетес после породувањето обично се разрешува самиот по себе. Дијабетесот без соодветен третман може да предизвика многу компликации.

Акутните компликации вклучуваат: хипогликемија, дијабетска кетоацидоза, или некетонска хиперосмоларна кома. Сериозните долготрајни компликации вклучуваат: кардиоваскуларно заболување, хронична ренална т.е. бубрежна инсуфициенција, оштетување на ретината на окото. Оттука произлегува дека е исклучително важно да се спроведува соодветен третман на дијабетесот што вклучува контрола и на крвниот притисок и на животните фактори на ризик, како што се прекинувањето на пушењето и одржувањето здрава телесна тежина. Во 2010 год. на глобално ниво било утврдено дека има 285 милиони луѓе заболени од дијабетес мелитус тип 2, што чини околу 90% од сите случаи дијабетес.

Повеќето случаи дијабетес мелитус спаѓаат во три широки категории: тип 1, тип 2 и гестациски дијабетес. Постојат и неколку други видови што се опишани. Терминот дијабетес, без квалификација, обично се однесува на дијабетес мелитус. Ретката болест дијабетес инсипидус има слични симптоми како дијабетес мелитус, но без нарушувања во метаболизмот на шеќерот (*isipidus* значи "без вкус" на латински).

Табела бр. 1. Споредба на особините од дијабетес од тип 1 и тип 2		
Особина	Дијабетес од тип 1	Дијабетес од тип 2
Настап	Одненадеж	Постепен
Возраст на настап	Која било возраст (претежно млади)	Претежно кај возрасни
Телесен изглед	Тенок или нормален	Често дебели
Кетоацидоза	Вообичаена	Ретка
Автоантитела	Обично присутни	Отсутни
Ендоген инсулин	Слабо присутен или отсутен	Нормален, опаднат или покачен
Кај идентични близнаци	50%	90%
Превладување	~10%	~90%

Табела бр.1
Споредба на односите од дијабетес од тип 1 и тип 2
Corparation of the characteristics between type 1 and type 2 diabetes

Со терминот "дијабетес од тип 1" се означуваат неколку поранешни термини, вклучувајќи го и дијабетесот што настапува во детството, јувенилниот дијабет, и инсулински-зависниот дијабетес мелитус (IDDM). Исто така, и со изразот "дијабетес тип 2" се означуваат неколку поранешни термини, вклучувајќи го дијабетот кај возрасни, дијабетес поврзан со

дебелината и инсулински-независен дијабетес мелитус (NIDDM). Покрај овие два типа, не постојат други според стандардната номенклатура. Различни извори го имаат дефинирано и "дијабетесот од тип 3", како: гестациски дијабетес [42] , инсулински резистентен дијабетес од тип 1 (или „двоен дијабетес“), дијабетес од тип 2 којшто напредува до степен што бара инјектирање на инсулин, и латентен автоимун дијабетес кај возрасните (или LADA или „дијабетес од тип 1.5“) [22].

1.2.1. Дијабетес мелитус од тип 1

Тип 1 дијабетес мелитус се карактеризира со губење инсулин на продуцирачките бета (β) клетки од Лангерхансовите островца во панкреасот, што доведува до недостаток на инсулин. Поголем дел од дијабетесот од тип 1 по природа е имунолошки посредуван, каде што загубата на бета клетките претставува автоимун напад посредуван од Т клетките[6]. Не е познато дека постои некаква превентивна мерка против дијабетес од тип 1 што предизвикува околу 10% од случаите на дијабетес мелитус во Северна Америка и Европа. Инаку, кога настапува болеста , повеќето луѓе се здрави и се со нормална телесна маса. Чувствителноста и реакцијата на инсулин обично се нормални, особено во раните фази на болеста. Дијабетесот од тип 1 може да се јави кај децата или возрасните, но традиционално се нарекува „јувенилен дијабет“, бидејќи тој претставува дел од случаите на дијабетес кај децата.

„Кревкиот“ дијабетес, исто така познат како нестабилен дијабетес или лабилен дијабетес, е термин што традиционално се користи за да се опишат драматичните и повторливите промени во нивоата на гликоза што често се случуваат без некоја очигледна причина кај инсулински зависниот дијабетес. Овој термин, сепак, нема биолошка основа и не треба да се користи[19].

Постојат многу различни причини за дијабетес од тип 1 придружени со неправилни и непредвидливи хипергликемии, често со кетоза, а понекогаш и сериозни хипогликемии, вклучувајќи оштетен контрарегулаторен одговор на хипогликемија, окултна инфекција, гастропареза (што доведува до чудна апсорпција на исхраната со јаглехидрати), и ендокринопатии (на пример, Адисонова болест)[19]. За овие феномени се верува дека се случуваат не почесто отколку во 1% до 2% од лицата со дијабетес од тип 1[24].

1.2.2. Дијабетес мелитус од тип 2

Дијабетес мелитус од тип 2 се карактеризира со инсулинска резистенција што може да се комбинира со релативно намалување на инсулинската секреција. Се верува дека инсулинските рецептори се вклучени во неправилната реакција на телесните ткива кон инсулинот. Од тие причини дијабетесот се класифицира поодделно. Дијабетесот од тип 2 е најчестиот тип.

Во раната фаза на дијабетесот од тип 2, намалената инсулинска сензитивност претставува доминантна абнормалност. Во оваа фаза хипергликемијата може да се промени од страна на најразлично преземени мерки и дадени лекови што ја подобруваат инсулинската чувствителност, или да се намали продукцијата на глукоза во црниот дроб.

1.2.3. Други типови дијабетес

Пред-дијабетес претставува состојба што се јавува кога нивото на гликоза во крвта на лицето е повисоко од нормално, но не доволно високо за да се воспостави дијагноза на дијабетес од тип 2. Многу луѓе коишто се предодредени да развијат дијабетес од тип 2, поминуваат многу години во

состојба на претходен дијабетес таканаречен, „Најголемата здравствена епидемија на Америка" [27] :10-11.

Латентниот автоимун дијабетес на возрасните е состојба во којашто дијабетесот од Тип 1 се развива кај возрасните. Возрасни со LADA честопати на почетокот се погрешно дијагностицирани како да имаат дијабетес од тип 2, и тоа повеќе врз основа на возраста, отколку врз основа на етиологијата. Оваа форма на дијабетес е многу невообичаена. Генетските мутации (автозомални или митохондријални) можат да доведат до дефекти во функцијата на бета клетките. Исто така, и ненормалното дејство на инсулинот, во некои случаи може да биде генетски детерминирано. Секоја болест што предизвикува значителна штета на панкреасот, може да доведе до дијабетес (на пример, хроничен панкреатит и цистична фиброза). Дијабетес може да предизвикаат и болести поврзани со прекумерната секреција на хормони антагонисти на инсулин (што обично се разрешува веднаш откако ќе биде отстранет вишокот на хормонот). Многу лекови ја нарушуваат секрецијата на инсулин, а некои отрови ги оштетуваат бета клетките на панкреасот.

Гестацискиот дијабетес мелитус (GDM) е сличен на Дијабетес од тип 2 во неколку аспекти, вклучувајќи ја и комбинацијата на релативно несоодветна секреција на инсулин и реактивност. Тоа се јавува кај околу 2% до 5% од сите бремености и може да се подобри или да исчезне по породувањето. Гестацискиот дијабетес е целосно излечив, но бара внимателен медицински надзор во текот на бременоста. Кај околу 20% до 50% од заболените жени се развива дијабетес од тип 2 и тоа најчесто подоцна во животот.

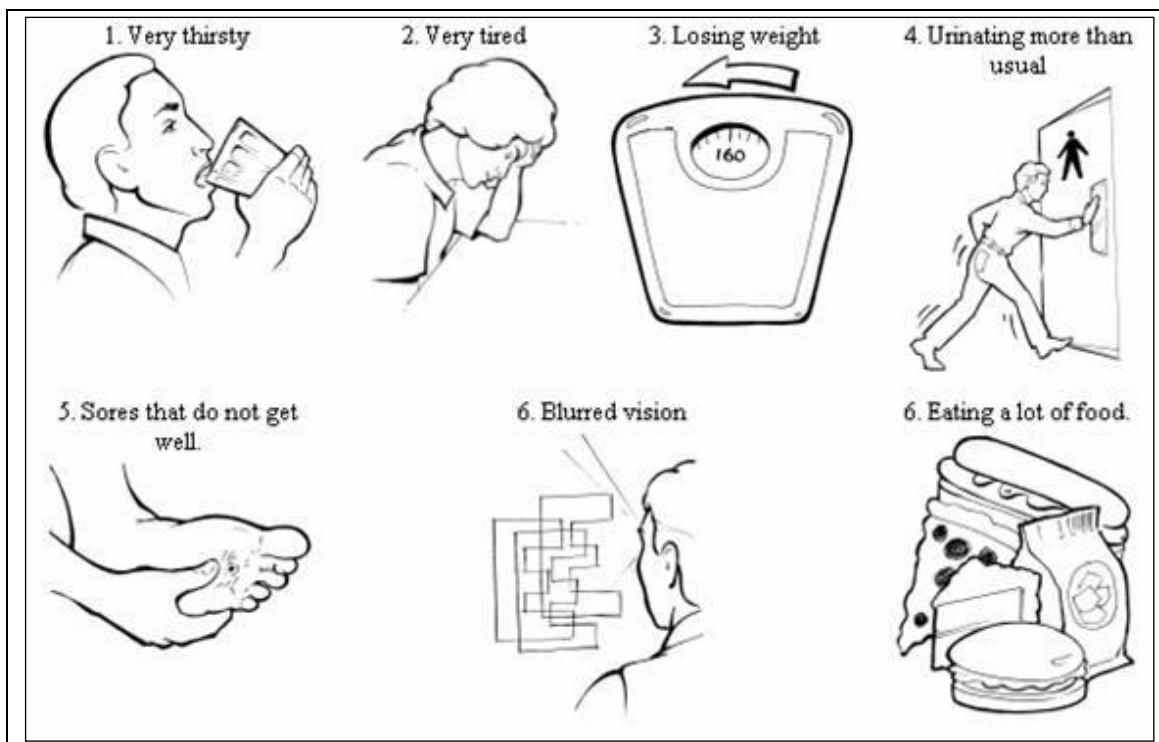
Дури и да поминува, нетретираниот гестациски дијабетес може да го оштети здравјето на фетусот или мајката. Ризиците по бебето се макросомија (висока родилна тежина), вродени срцеви аномалии и аномалии на централниот нервен систем, како и малформации на скелетните мускули. Зголеменото ниво на инсулин во фетусот може да ја инхибира продукцијата на фетусниот сурфактант и да предизвика синдром на респираторен дистрес.

Хипербилирубинемията може да резултира од распаѓање и уништување на црвените крвни клетки. Во тешки случаи, може да се случи перинатална смрт, најчесто како резултат на лошата плацентална перфузија поради васкуларни оштетувања. Индукцијата т.е. покренувањето на напорот може да биде индицирано поради намалената функција на плацентата. Царски рез може да се изврши ако постои значителен фетален дистрес или зголемен ризик од повреди поврзани со макросомија, како исчашување на рамото.

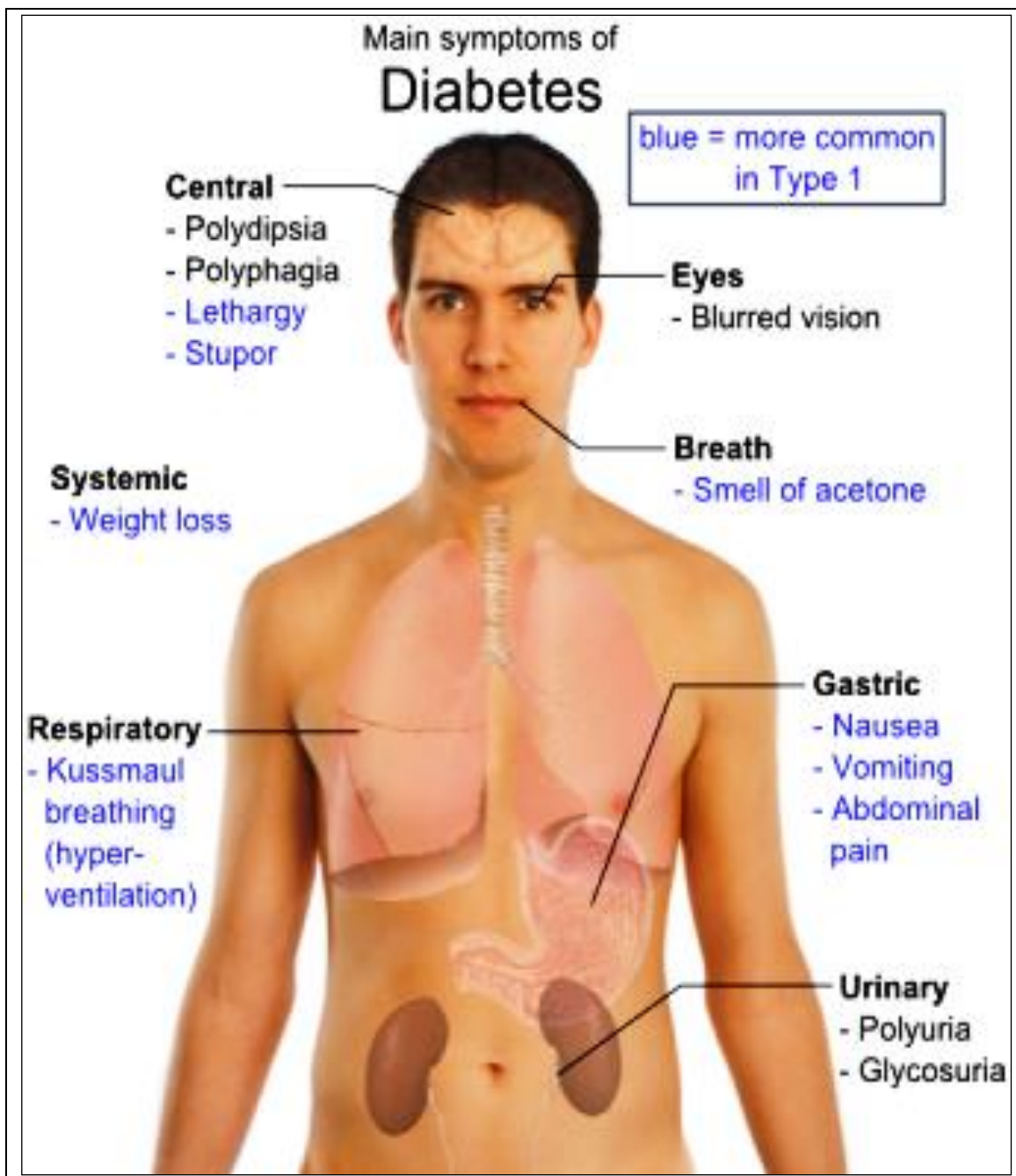
1.3. Знаци и симптоми за дијабетес

Класичните симптоми на дијабетес се: полиурија (често мокрење), полидипсија (зголемена жед) и полифагија (зголемен глад)[12]. Симптомите може да се развијат брзо (за неколку недели или месеци) во дијабетес од тип 1, додека кај дијабетес од тип 2 дијабетес тие обично се развиваат многу бавно и можат да бидат суптилни или отсутни.

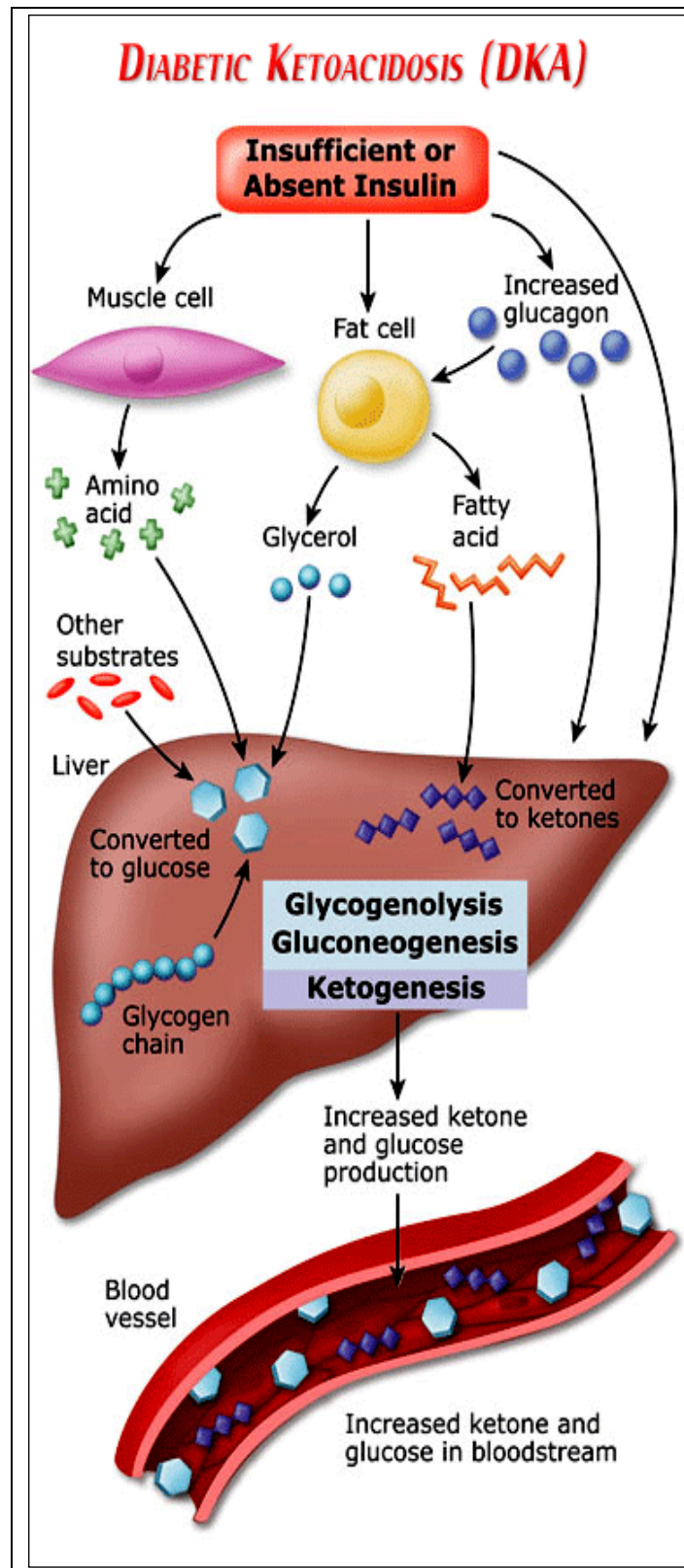
Продолжениот висок шеќер во крвта може да предизвика апсорпција на гликоза во леката на окото, што доведува до промени во нејзината форма и што резултира со промени во видот. Замаглениот вид е симптом што доведува до дијагноза на шеќерна болест. Дијабетесот од тип 1 треба секогаш да биде ставен под сомнеж во случаи на брзи промени во видот, а кај дијабетесот од тип 2, промената е генерално повеќе постепена, но сепак треба да се сомневаме. Голем број осипи на кожата може да има кај дијабетесот, и тие заеднички се познати како дијабетски дермадроми.



Слика 2. Карактеристични симптоми за дијабетес
Figure 2.Characteristic symptoms of diabetes



Слика 3. Преглед на главните симптоми на дијабетесот
Figure 3. Overview of the main symptoms of diabetes



Слика 4. Дијабетска кетоацидоза/Figure 4.Diabetic ketoacidosis

1.3.1. Дијабетски итни случаи

Луѓето (обично тие со дијабетес од тип 1), исто така, можат да бидат претставени со дијабетична кетоацидоза (Слика 4), состојба на метаболичка дисрегулација окарактеризирана со мирис на ацетон, брзо, длабоко дишење познат како Кусмаул дишење, гадење, повраќање и болки во stomакот и променливи состојби на свесност.

Ретката, но подеднакво тешка можност е хиперосмоларна некетотична состојба, којашто е почеста кај дијабетес од тип 2 и наедно е резултат на дехидратација.

1.3.2. Компликации

Сите форми на дијабетес го зголемуваат ризикот од долгорочни компликации. Овие обично се развиваат по многу години (10-20), но може да претставуваат прв симптом кај оние кои инаку не добиле таква дијагноза пред тоа време. Главните долгорочни компликации се поврзани со оштетување на крвните садови.

Дијабетесот исто така, предизвикува "микро васкуларни" компликации-оштетување на малите крвни садови[10]. Дијабетската ретинопатија што влијае на формирањето на крвните садови во мрежницата на окото, може да доведе до визуелен симптоми, намален вид и потенцијално слепило. Дијабетската нефропатија, влијанието на дијабетесот на бубрезите, може да доведе до лузности промени во бубрежното ткиво, губење на мали или постепено поголеми количини протеини во урината, и на крајот до хронична бубрежна болест што бара дијализа.

Дијабетската невропатија претставува влијание на дијабетесот врз нервниот систем и таа најчесто предизвикува вкочанетост, пецкање и болка во нозете, а исто така го зголемува и ризикот од оштетување на кожата

поради променета сензација. Заедно со васкуларна болест во нозете, невропатијата придонесува за ризикот од дијабетес што е поврзан со проблеми во нозете (дијабетски улцерации на ногата) што тешко може да се третираат и понекогаш мора да се изврши ампутација.

1.4. Причини

Причината за дијабетес е во зависност од видот. Дијабетесот од тип 1 е делумно наследен, а може да биде предизвикан од одредени инфекции, со некои докази кои укажуваат на Коксаки В4 вирусот. Постои еден генетски елемент во индивидуалната подложност на некои од овие предизвикувачи што се проследени до одредени HLA генотипови (на пример, генетски "само"-идентификатори коишто се потпираат на имунолошкиот систем). Сепак, дури и кај оние коишто имаат наследено подложност на разболување од шеќерна болест, се чини дека дијабетес мелитус од тип 1 бара активирачка т.е. покренувачка животната средина за негово настанување.

Дијабетесот од тип 2 се должи пред сè на начинот на живот и генетиката т.е. Наследноста[50].

Сеопфатната листа [16] на други причини за настанок на дијабетес опфаќа:

- **Генетските дефекти во функцијата на β -клетките**
 - Настап на зрел дијабетес на младите (MODY)
 - Мутации во митохондријалната ДНК (DNA)
- **Генетски дефекти во обработката на инсулин или инсулинското дејство**
 - Промени во конверзијата на проинсулин
 - Мутации во генот за инсулин
 - Мутации во инсулинските рецептори

- **Егзокрините панкреасни дефекти**

- о Хроничен панкреатитис
- о Панкреатектомија
- о Панкреасна неоплазија
- о Цистична фиброза
- о Хемохроматоза
- о Фиброкалкулозна панкреопатија

- **Ендокринопатии**

- о Вишок на хормонот за раст (акромегалија)
- о Кушингов синдром
- о Хипертироидизам
- о Феохромоцитома
- о Глукагонома

- **Инфекции**

- о Цитомегаловирусна инфекција
- о Коксаки вирус В

- **Лекови**

- о Глукокортикоиди
- о Тироидните хормони
- о β -адренергични агонисти

1.5. Патофизиологија

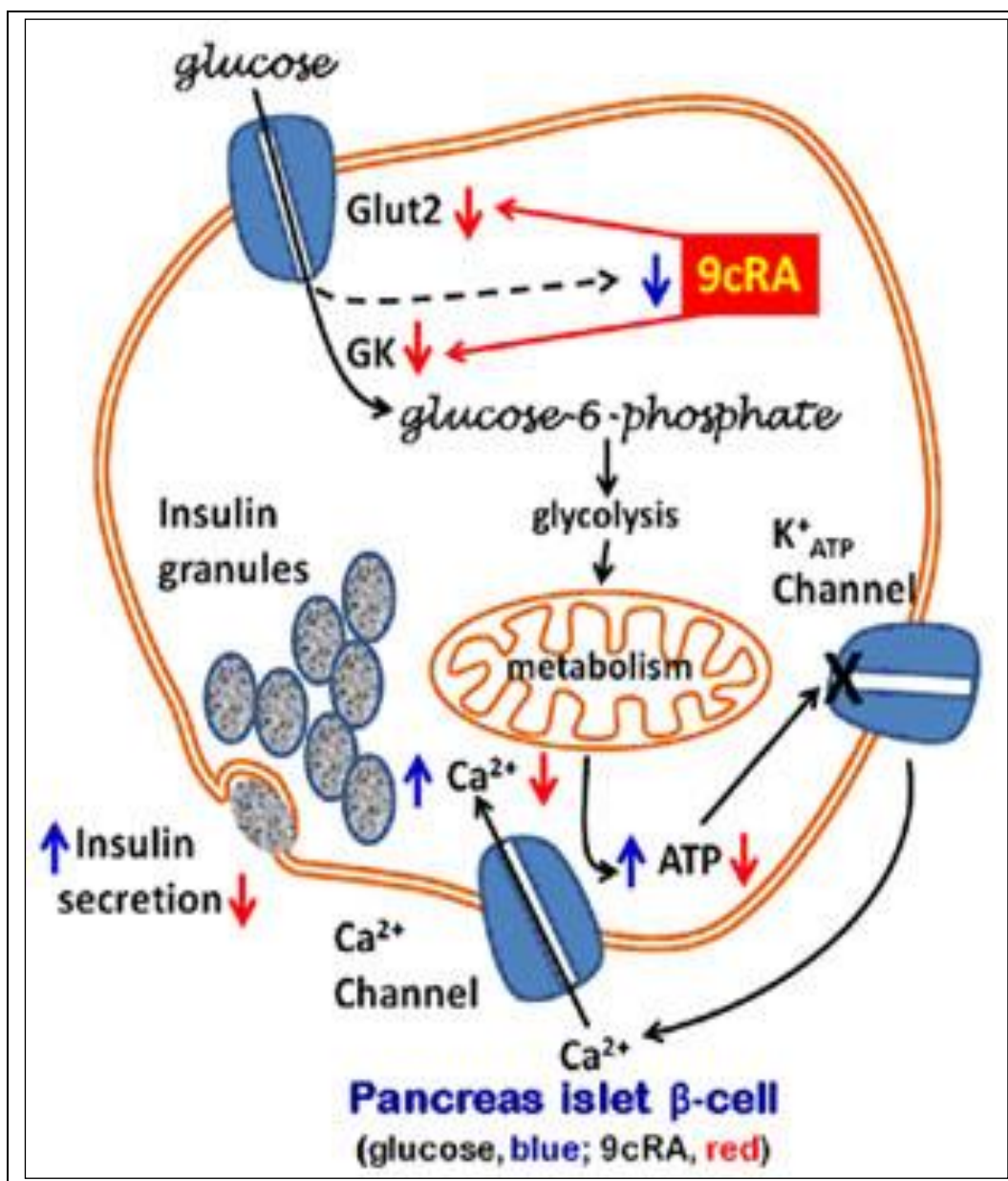
Инсулинот е главен хормон што го регулира навлегувањето на глюкозата од крвта во повеќето клетки (првенствено мускулите и масните клетки, но не и клетките од централниот нервен систем). Затоа недостатокот на инсулин или неосетливоста на рецепторите игра централна улога во сите форми на дијабетес мелитус.

Луѓето се способни за варење т.е. дигестирање на некои јаглехидрати, особено оние кои се најчесто присутни во храната; скроб и некои дисахариди, како што се сахароза, кои за неколку часа се претвораат во гликоза, главниот јаглехидратен извор на енергија што се користи од страна на телото. Останатите се пренесуваат за дообработка од страна на цревната флора претежно во дебелото црево.

Инсулинот се ослободува во крвта од бета клетките (β -клетки), коишто се наоѓаат во Лангерхансовите островца на панкреасот, и тоа како одговор на зголемувањето на нивото на гликоза во крвта, обично после јадење. Инсулинот се користи кај околу две третини од клетките на телото за апсорбирање на гликозата од крвта што се користи како гориво, за конверзија т.е. претворба на други потребни молекули, или за складирање.

Инсулинот исто така, претставува главен контролен сигнал за конверзија на гликозата во гликоген за внатрешно складирање во црниот дроб и мускулните клетки. Намаленото ниво на гликоза резултира и во намалување на ослободувањето на инсулинот од бета клетките и во обратна конверзија на гликогенот во глюкоза кога паѓа нивото на глюкоза. Истото е контролирано од страна на хормонот глюкагон којшто влијае на спротивен начин од инсулинот (слика 5). Така, глюкозата што е засилено продуцирана од внатрешните резерви на црниот дроб (во форма на гликоген) повторно влегува во крвотокот, додека кај мускулните клетки недостасува потребниот експортен механизам.

Нормално, клетките на црниот дроб го прават ова кога нивото на инсулин е ниско (што е пак нормално во корелација со ниското ниво на гликоза во крвта).



Слика 5. Механизам на ослободување инсулин
Figure 5. Mechanism of insulin release

Повисоките нивоа на инсулин влијаат на некои анаболни ("градбени") процеси, како што се растот на клетката и дуплирање (удвојување), протеинска синтеза и складирањето маснотии. Инсулинот (или неговиот

недостаток) претставува главен сигнал во конвертирањето на многу од двонасочните процеси на метаболизмот, од катаболичка во анаболичка насока и обратно. Треба да се спомне дека особено ниското ниво на инсулин претставува причина за кетоза (метаболичка фаза на согорувањето на мастите).

Ако количината на инсулин е доволна, а клетките реагираат слабо на ефектите на инсулинот (неосетливост или rezinstenciја кон инсулин), или ако самиот инсулин е неисправен, тогаш глюкозата нема да има вообичаен ефект, на тој начин што таа нема да се апсорбира правилно од страна на телесните клетки коишто имаат потреба од неа, ниту пак ќе се складира соодветно во црниот дроб и мускулите. Нето ефектот ќе биде постојано високо ниво на гликоза во крвта, сиромашна протеинска синтеза и други метаболички нарушувања, како што е ацидозата.

Кога концентрацијата на глюкоза во крвта е покачена над нејзиниот бубрежен праг (околу 10 mmol / l, иако ова може да се промени во одредени услови, како што е бременоста), реапсорпцијата на глюкоза во проксималните ренални тубули е некомплетна, па дел од гликозата останува во урината (гликозурија). Ова го зголемува осмотскиот притисок на урина и ја инхибира реапсорпцијата на водата од страна на бубрезите, што резултира со зголемување на урина (полиурија) и зголемување на загубата на течности. Загубениот волумен на крв ќе биде осмотски заменет од водата која е задржана во телесните клетки и другите телесни компартмани, предизвикувајќи дехидрација и зголемена жед.

1.6. Дијагноза

Дијабетес мелитус се карактеризира со повторлива или перзистентна т.е. тврдокорна хипергликемија[65], и се дијагностицира со покажување на кое било од следново:

- Нивото на гликоза во плазмата при постење $\geq 7.0 \text{ mmol / l}$ (126 mg / dl).
- Плазмена гликоза $\geq 11,1 \text{ mmol / l}$ (200 mg / dl) два часа после оптоварување со 75 g. орална гликоза како кај глюкоза толеранс тест.
- Симптомите на хипергликемија и секојдневна плазмена гликоза $\geq 11,1 \text{ mmol / l}$ (200 mg / dl).
- гликолизиран хемоглобин (Hb A1C) $\geq 6,5\%$. [18]

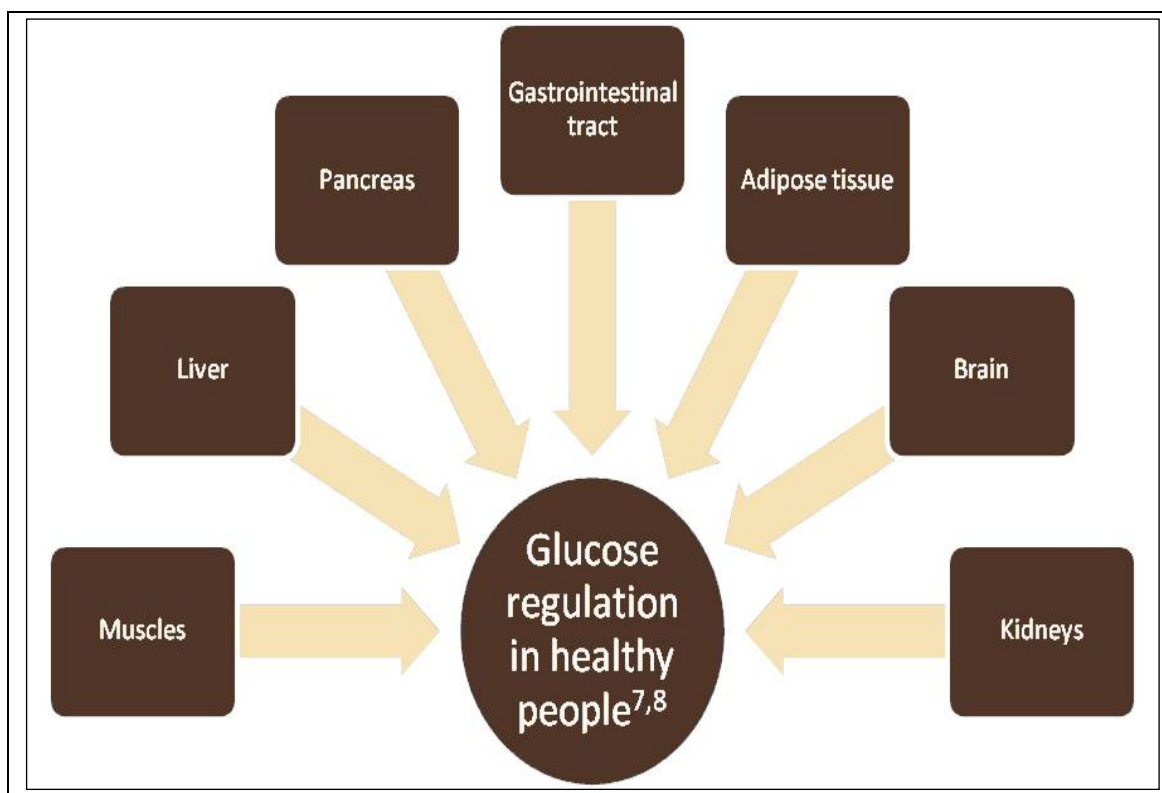
Позитивниот резултат, во отсуство на недвосмислена хипергликемија, треба да биде потврден преку повторување на која било од погоре наведените методи на различен ден. Препорачливо е глюкозата да се мери на гладно срце, поради леснотијата на мерење и значителното време посветено на формална толеранција на глюкоза при тестирање, за кое се потребни два часа за да заврши и не нуди прогностичка предност во однос на тестот при постот[53]. Според сегашната дефиниција, две мерења на глюкоза на гладно кои изнесуваат над 126 mg/dl (7.0 mmol/l) се сметаат за дијагностички показатели за дијабетес мелитус.

Критериуми за дијагностицирање на дијабетесот Дијагностички критериуми за дијабетес (Diabetes diagnostic criteria) [15][61]			
Состојба (<i>Condition</i>)	На 2 часа гликоза (<i>2 hour glucose</i>)	Гликоза при постење (<i>Fasting glucose</i>)	Glikoliziran hemoglobin
	mmol/l(mg/dl)	mmol/l(mg/dl)	%
Нормална (Normal)	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<6.0
Нарушена гликемија на гладно (Impaired fasting glycaemia)	<7.8 (<140)	$\geq 6.1(\geq 110)$ & $<7.0(<126)$	6.0-6.4
Нарушена гликозна толеранција (Impaired glucose tolerance)	$\geq 7.8 (\geq 140)$	<7.0 (<126)	6.0-6.4
Дијабетес мелитус (<i>Diabetes mellitus</i>)	$\geq 11.1 (\geq 200)$	$\geq 7.0 (\geq 126)$	≥ 6.5

Табела бр.2 Критериуми за дијагностицирање на дијабетесот
Table 2.Diabetes diagnostic criteria

Луѓе со покачено ниво на глюкоза при гладно од 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) се смета дека имаат нарушена глюкоза на гладно ниво. Пациентите со плазмена гликоза од или над 140 mg/dl (7.8 mmol/l), но не повеќе од 200 mg/dl (11,1 mmol/l), два часа по 75 г оптоварување со орална гликоза се смета дека имаат нарушена толеранција на глюкоза. Од овие две пред-дијабетични состојби (Табела 2), вторава е особено голем фактор на ризик за прогресија на целосно потврдениот дијабетес мелитус, како и кардиоваскуларните болести[52].

Гликозилираниот хемоглобин е подобар од глюкозата на гладно за утврдување на ризици од кардиоваскуларни болести и смрт од која било причина[54].



Слика 6. Регулација на гликоза кај здрави луѓе
Figure 6.Regulacion of glucose in healthy people

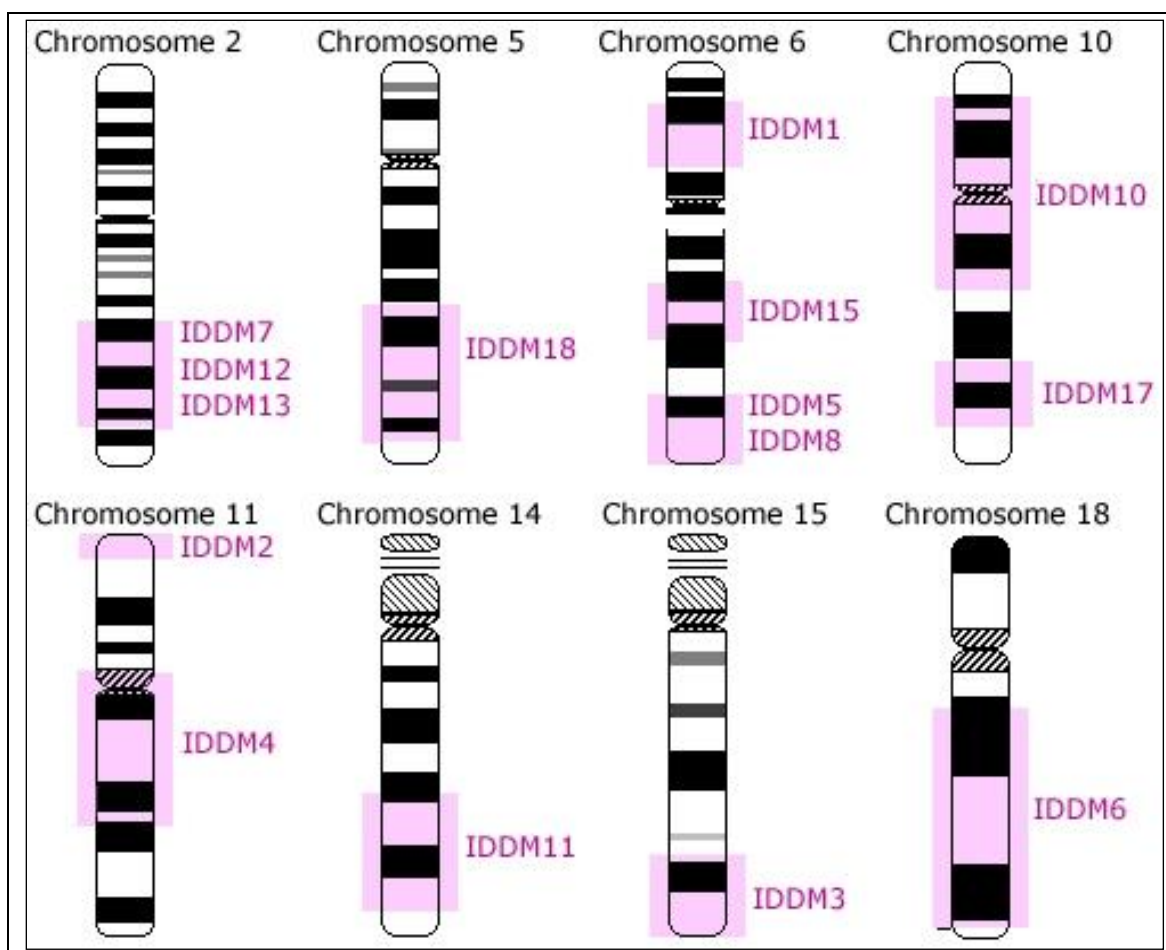
1.7. Генетски фактори за наследување на дијабетес

Различните форми дијабетес исто така имаат своја генетска позадина, како впрочем и повеќето заболувања. Разликата е во тоа што некои гени му даваат можност на нивниот носител да се соочува со неговата генетска состојба, и доколку ги избегнува ризик факторите за настанување на дијабетес, останува само како носител на генетските фактори за дијабетес, а не и заболел од дијабетес. Други гени пак, неизбежно доведуваат до појава на некој од типовите на дијабетес, било тоа да е во помладиот, или пак во постариот возрасен стадиум.

А) HLA - гените ги кодираат молекулите што се од клучно значење за имуниот систем. Овие молекули одржуваат мали синџири на аминокиселини на површината од клетката, така што имуните клетки може да ги анализираат овие синџири. Кога имуните клетки ќе најдат некој несоодветен синџир, тие почнуваат да напаѓаат. Без HLA - гените, имунолошките клетки нема да можат да ги препознаат синџирите на вирусите, бактериите, или туморските клетки. Од друга страна, со наследувањето на некои верзии (алели) на HLA – гените, се зголемува веројатноста за имунолошките клетки да ги напаѓаат здравите клетки на телото. На тој начин IDDM1 (Инсулински зависен дијабетес мелитус од тип 1) придонесува за имуниот напад на бета клетките и на тој начин за настанување на дијабетес од тип 1. HLA гените ги кодираат протеините што се наречени главен хистокомпатибилен комплекс (MHC), а постојат две главни класи на MHC протеини, од кои, и двете прикажуваат синџири на аминокиселини. Гените што ги кодираат протеините за MHC од II класа се најсилно поврзани со дијабетес, а овие гени се нарекуваат HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP.

В) Локусот IDDM2 го содржи генот за инсулин (INS). Мутациите на INS предизвикуваат ретка форма дијабетес, сличен на MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young). Другите варијации на генот за инсулин (променлив број тандемски повторувања и SNPs) можат да играат улога во подложноста на личноста кон дијабетес од тип 1 и тип 2.

С) IDDM1 (содржи систем HLA) и **IDDM2** (содржат инсулин генот) беа првично идентификувани од страна на истражниот тим како осомничени гени, HLA гените и *in*-и, соодветно, со користење на случај-контрола студии. Останатите тип 1 дијабетес подложност локуси, IDDM3-IDDM18, главно беа откриени од страна на геномот скенирање поврзување студии, на пример, во потрага по поврзаност помеѓу регионите на геномот и болести во погодените sib-парови.



Слика 7. Генски локуси за инсулински зависен дијабетес мелитус (IDDM) што содржат голем број гени кои го одредуваат настанокот на дијабетесот.

Figure 7. Gene loci for insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) containing a number of genes that determine the occurrence of diabetes.

Локусите за IDDM се наоѓаат на неколку различни хромозоми и содржат многу гени, од кои голем број од нив моментално се идентификувани. За некои од овие гени се смета дека играат улога во подложноста кон дијабетес од тип 1, и тие се продискутирани подолу.

IDDM3

Во локусот IDDM3 што се наоѓа на хромозомот 15, не биле најдени гени за подложност кон дијабетес.

IDDM4

Неколку потенцијални гени се наоѓаат во близина на локусот на хромозомот IDDM4 11. Тие вклучуваат ZFM1 (цинк прст протеин 162) што го кодира факторот за транскрипција кој се наоѓа во панкреасот, и FADD (Fas-проследен протеин на смрт). Сигналот за пренос на "клеточна смрт" ја вклучува интеракцијата меѓу FAS и FADD, и во дијабетес од тип 1, апоптозата на панкреасните бета клетки може да го вклучува FADD. Апоптозата на бета клетките може да биде предизвикана од врзувањето на Fas (изразена на бета клетки) со FAS лиганд (изразена на цитотоксични Т-клетки) [17].

Друг ген во овој регион е LRP5 што го енкодира новиот трансмембрански протеин. Тој е сличен на рецепторите коишто му припаѓаат на семејството липопротеини со мала густина [64].

IDDM5

Регионот на хромозомот 6 што го содржи IDDM5 локусот, го вклучува SOD2 генот, којшто ја кодира митохондријалната супероксид дисмутаза. SOD2 ги метаболизира штетните слободни кислородни радикали, коишто се посредници во многу биолошки реакции и ги претвора во помалку реактивни и помалку штетни молекули.

Постојат некои докази дека слободните кислородни радикали можат да влијаат на уништувањето на бета клетките. Затоа, ензимите, како што е SOD2 можат да понудат заштита од дијабетес од тип 1, а генетските варијанти на SOD2 можат да ја зголемат подложноста кон болеста [17].

IDDM6

Неколку кандидати на гени за подложност на дијабетес биле идентификувани во локусот IDDM6. Тие вклучуваат ген што е поврзан со колоректалниот карцином (DCC) кои можат да бидат поврзани со автоимуни болести, ген кој кодира цинк прст DNA (ДНК) врзувачкиот домен (ZNF236) кои можат да бидат поврзани со дијабетична бубрежна болест, и една молекула која се противи на апоптоза (BCL-2)[17].

IDDM7

Во рамките на локусот IDDM7 на хромозомот 2 се наоѓаат неколку кандидати на гени за ризик од дијабетес. Еден од нив е NEUROD1 (3), фактор за транскрипција кој е широко изразен во мозокот и панкреасот во развој. NEUROD1 ја регулира транскрипцијата на генот за инсулин, а во прилог на неговата поврзаност со дијабетес од тип 1 дијабетес, варијанти на овој ген се вмешани и во подложноста на дијабетес од тип 2, а мутацијата на овој ген предизвикува MODY6.

Други гени коишто се наоѓаат во рамките на локусот IDDM7 вклучуваат IGRP [Islet-specific Glucose-6-phosphatase catalytic subunit-Related Protein (за островчињата специфични протеини поврзани со каталитичката подгрупа на гликоза-6-фосфатаза)], кој ја кодира специфичната верзија на ензимот глукоза-6-фосфатаза за бета клетките. IGRP се појави како главна цел на клеточно посредуваната автоимуност во дијабетес од тип 1 [42].

Многу други гени (како на пример генот кластер за интерлеукин-1, HOXD8, GAD1,

GALNT3) во овој регион биле испитувани, но утврдено е дека ниту еден од овие гени не покажал дека е поврзан со дијабетес од тип 1 [17].

IDDM8

Нема идентификувано гени за подложност кон дијабетес во IDDM8 локусот, кој се наоѓа на хромозомот 6

IDDM9

Симболот IDDM9 се` уште не е одобрен.

IDDM10

Генот GAD2 е тесно поврзан со регионот на хромозомот 10, определен како IDDM10. Глутаминската кисела декарбоксилаза (GAD) го катализира формирањето на невротрансмитерот GABA. Насочувањето на овој ензим од автоантитела е вмешан во патогенезата на синдромот на вкочанет човек и кај дијабетес од тип 1 (5, 6). Двете болести се карактеристични за недостатокот на инсулин, но синдромот на вкочанет човек, исто така, ги носи и карактеристиките на автоимун напад врз централниот нервен систем, кој се карактеризира со болни мускулни грчеви и зголемување на вкочанетоста во аксијалните мускули. Разликата помеѓу синдромот на вкочанет човек и дијабетесот од тип 1 може да биде поради GAD и е изразен во две различни изоформи: едната е изразена во централниот нервен систем, а другата е во бета клетките.[19] Природата на имуниот напад против овие две изоформи, исто така, се чини дека е различна.[24]

Генот GAD2 го кодира GAD65, а овој протеин содржи 24 аминокиселински сегмент кој е сличен на аминокиселинската секвенца најдена во вирусот Coxsackie, осомничен како енвиронментален причинител за појавата на дијабетес од тип 1. Автоимуноста во IDDM на тој начин може да произлезе од страна на

"молекуларната мимикрија" меѓу GAD и вирусниот полипептид.[35] Меѓутоа, доказите за вкрстената реактивност не биле покажани во имунолошките клетки од пациентите со дијабетес.

Автоантителата против GAD се дијагностицирани кај пациенти кои имале претклинички дијабетес од тип 1.[27] Кај глупче со дијабетес од тип 1, експресијата на GAD од страна на бета клетките е потребна за развој на автоимун дијабетес. Целосното пригушување на експресијата на GAD од страна на бета-клетките, ја блокира генерацијата т.е. создавањето на дијабетогени Т-клетки, што доведува до теоријата дека модулацијата на GAD би можела да има терапевтска вредност кај дијабетесот од тип I. [65]

IDDM11

Еден кандидатски ген во локусот IDDM11 е генот ENSA, којшто го кодира алфа-ендосулфинот. Овој протеин се смета за ендеген регулатор на бета клеточниот калиумски канал (K ATP канал).

На KATP каналите го координираат порастот на гликозата во крвта со инсулинската секреција. Како што нивото на гликоза се зголемува, така имаме и соодветен пораст во ATP затворачкиот канал, што доведува до промена на поларитетот во мембраната. Напонски осетливите калциумови канали се отвораат, дозволувајќи им на Ca^{2+} јоните да влезат во бета клетките, предизвикувајќи егзоцитоза на инсулин.

Каналната KATP пора е кодирана од KIR гените, а каналот е регулиран од страна на рецепторот сулфонилуреа којшто пак, е кодиран од ABCC8 генот.

Рекомбинантниот алфа-ендосулфин има покажано дека го инхибира врзувањето на лекот за дијабетес - сулфонилуреа за своите рецептори, за да се намали протококот на K^{+} преку каналот KATP и да ја стимулира секрецијата на инсулин.[12]

Друг кандидат ген во овој регион е SEL1L ген. Тој е негативен регулатор на браздестиот сигнализирачки пат којшто ја контролира диференцијацијата на панкреасните ендокрини клетки.[20]

IDDM12

Неколку кандидат гени се наоѓаат во локусот IDDM12, а најсилните кандидати ги кодираат костимулаторните рецептори на Т клетката. Кога Т клетката е претставена со еден синџир на аминокиселини, нејзиниот Т- клеточниот рецептор се врзува за HLA молекулите коишто ги претставуваат синџирите. За да може Т-клетката да стане целосно активирана, треба да има дополнителна сигнализација помеѓу ко-стимулаторните рецептори и соодветните лиганди на антиген-презентиращката клетка. Овие ко-стимулаторни рецептори се кодирани од страна на кандидатските гени за подложност кон дијабетес од тип 1, а тоа се CTLA4, CD28, и ICOS.

IDDM13

Неколку кандидатски гени на IDDM13 се проучуваат, но варијантите на овие гени се` уште не се поврзани со дијабетес од тип 1.

IDDM14

Симболот IDDM14 се` уште не е одобрен.

IDDM15

Локусот IDDM15 е поврзан со дијабетесот од тип 1 и мутации во близина на овој регион се поврзани со ретка форма на дијабетес наречен минлив неонатален дијабетес.[10]

IDDM16

Еден од кандидатските гени во локусот IDDM16 претставува имуноглобулински тежок синџир. Имуноглобулините (антителата) имаат централна улога во имуниот одговор против странски антигени, а истите по грешка, исто така може да ги нападат и сопствените антигени, што резултира со автоимуна болест.

Имуноглобулините се познати по тоа дека комуницираат со HLA молекулите, варијанти од кои, некои се поврзани со заштитата од дијабетес или со подложност кон дијабетес (IDDM1 ги содржи HLA гените). Имуноглобулините се составени од два тешки синџира и два лесни синџира, а локусот IDDM16 го содржи генот што го кодира тешкиот синџир. Генетски контролираните разлики во имуноглобулинските тешки синџири можат да влијаат врз имунолошкиот одговор на поединецот кон сопствените антигени и на тој начин да го сменат ризикот од развој на автоимуни болести како што е дијабетесот од тип 1.[17]

IDDM17

За локусот IDDM17 познато е дека е поврзан со дијабетесот од тип 1, но ген(и) се` уште не е/се познат/и. FAS генот ја мапира оваа геномска област, но тој бил исклучен како можен ген за афинитет кон дијабетес.

IDDM18

Кандидатскиот ген за афинитет кон дијабетес во локусот IDDM18 е генот ILB12. Овој ген ја кодира подгрупата на IL-12p40, еден сигнален молекул што се излучува од белите крвни клетки. Во животинските модели, IL-12 игра важна улога во поттикнувањето на дијабетесот. Кај луѓето, варијацијата во производството на IL-12p40 може да влијае врз реактивноста на Т-клетките и да иницира или заштитува од автоимуни болести, како што е дијабетес од тип 1.[50][51]

1.8. Третман

Дијабетес мелитус е хронична болест што не може да се излечи освен во специфични ситуации. Третманот се состои од одредување на нивото на шеќер во крвта (Слика 8), испитување и примање соодветна терапија што ќе овозможи гликемијата да се движи во близина на нормална ("euglycemia") што е можно, без да се предизвика хипогликемија. Ова обично може да се оствари со диета, вежби и со користење соодветни лекови (инсулин во случај на дијабетес тип 1, оралните лекови, како и евентуално инсулин кај тип 2 дијабетес).



Слика 8. Одредување гликоза кај пациент
Figure 8. Determination of glucose in a patient

Едукацијата на пациентот, разбирањето и учеството се од витално значење. Компликациите од дијабетес се далеку поретки и помалку сериозни во луѓе кои имаат добро регулиран шеќер во крвта[40][58]. Целта на третманот е HbA1c ниво од 6,5%, но не треба да биде помал од тоа, и може да се постави повисока[41]. Посветено е внимание и на други здравствени проблеми коишто можат да ги забрзаат штетните ефекти од дијабетес. Тие вклучуваат пушење, зголемен холестерол, дебелина, висок крвен притисок, како и недостаток на редовно вежбање[41].

1.8.1. Стил на живеење

Постојат проекти за едукација на пациентот, диететска поддршка, разумни вежби, со цел одржување краткорочни и долгорочни нивоа на шеќер во крвта во прифатливи граници. Покрајтоа при повисок ризик од кардиоваскуларни болести, се препорачуваат модификации во начинот на живот за контрола на крвниот притисок[17].

1.8.2. Медикаменти

Метформинот генерално се препорачува како првичен третман за дијабетес од тип 2, бидејќи постои солиден доказ дека се намалува морталитетот.[49] Сепак се уште не се открило дека рутинската употреба на аспирин го подобрува исходот кај некомплицираниот дијабетес[47].

Тип 1 дијабетес вообичаено е третиран со комбинација на регуларен инсулин или на синтетички инсулин. Кога се користи инсулин кај дијабетес од тип 2 со долго-дејствувачката формулација обично е додадена на почетокот, а се продолжува со оралните лекови[49]. Потоа, дозите на инсулин се зголемуваат до постигнување ефект[49].

1.8.3. Поддршка

Во земјите со користење систем на општ лекар, како што е Велика Британија, контролата на гликемијата може да се реализира и надвор од болниците, со специјалист којшто е сместен во болница и којшто се користи само во случај на компликации, тешка контрола, или истражувачки проекти. Во други околности, општите лекари и специјалистите се грижат заеднички за пациентот во еден тимски пристап. Оптометристите т.е. оптичарите, педијатрите, (специјалисти за нега на човековото стапало)/хироподистите, диетичарите, физиотерапевтите, медицинските сестри (на пример, DSNs (сестри специјалисти за дијабетес)), медицински сестри практикантки, или обучени едукатори за дијабетес, заеднички можат да обезбедат мултидисциплинарна експертиза.

1.9. Проверка на шеќерот во лабораторија

Во биохемиските лаборатории нивото на шеќер во крвта се одредува на два начини: одредување на шеќерот во капиларната крв (со помош на мало апаратче специјализирано за мерење шеќер во капиларна крв) и одредување на шеќерот во серум (Слика 10).

Одредувањето на шеќерот во лабораторијата на ПЗУ “Медикотехника Александар“ се врши со помош на апаратот HumaLyzer 2000 (полуавтоматски фотометар со вграден инкубатор). Инструментот HumaLyzer 2000 (Слика 9), претставува еден компактен микропроцесорски-контролиран фотометарски систем со општа примена, кој е дизајниран за отчитување и пресметување на колориметриските анализи (вклучително и ин-витро клиничките тестови) што се читаат со вшмукување на дел од анализираната, со реагенс и според посебни постапки третирана проба.



Слика 9. Апарат HumaLyzer 2000
Figure 9.Apparatus HumaLyzer 2000

Инструментот HumaLyzer 2000 отчитува или монохроматски или бихроматски, на бранова должина од 340, 405, 505, 545, 580 и 630nm (нанометри). Во состав на инструментот спаѓа и инкубатор на кивети којшто има 12 позиции . Инструментот има и опција за слободно програмирање на 15 додатни методи и може да биде опционално снабден со софтвер на шпански или руски јазик. Тој содржи меморија за 255 примероци,

калибрација, монохроматски екран (дволиниски) и надворешен конектор со тастатурата.

При одредување на нивото на шеќер во крвта, од пациентот се зема венска крв (до 7 ml во вакуетка) и се центрифугира од 3 до 5 минути во центрифуга на 3.000 вртежи во минута. Од добиениот серум се земаат 20 ml и се ставаат во пластични кивети во коишто се додава и 1 ml реагенс за одредување гликоза во серум. Смесата од реагенс и серум се инкубира 10 минути во инкубаторот од апаратот на температура од 37°C. Потоа анализата се вчитува на следниот начин: Прво се притиснува копчето MENU, а на екранот се јавува пораката SELECT TEST NUMBER. Потоа се активираат копчињата со броеви и со бирање на бројот на тестот (во случајов се притискаат копчињата со бројот 5 и со бројот 1 за да се селектира тестот под реден број 51 – за вчитување на нивото на глукоза во серум). Потоа апаратот дава порака READ THE BLANK? Y/N Потоа се активира копчето Y ако треба да се вчита слепа проба (што се подготвува на ист начин, само што наместо 10 микролитри серум во киветата со реагенс, се ставаат 10 микролитри дестилирана вода), или се притиснува копчето N ако треба директно да се вчита анализата. Потоа апаратот дава порака ENTER THE SAMPLE при што се става киветата, така што цевчето за вшмукување на анализа треба да биде во самата течност од примерокот за анализирање. Потоа се активира металниот лост на апаратот под цевчето и апаратот вшмукува определена количина течност за анализирање. Резултатот се прикажува на екранот. При излегување од програмата два пати се притиснува копчето CLEAR.

1.10. Примената на молекуларно-биолошките техники при одредување на дијабетес мелитус



Слика 10. Работа во биохемиска лабораторија (анализа на глюкоза од капиларна крв)

Figure 10. Working in biochemical laboratory (analysis of capillary blood glucose)

Нивото на гликозата се мери како во серумот од крвта, така и во урината и за тоа постојат повеќе методи (Esther F. Freirer and John F. Van Pilsum). Мерењето на нивото на глюкоза во крвта и урината е од голема помош во дијагностицирањето на голем број болести, а во исто време претставува и најчесто спроведувана клиничко биохемиска анализа. Во клиничките лаборатории на болниците се употребуваат различни методи за одредување на нивото на гликоза во крвта и урината на пациентите. Специфичностите на овие методи за гликоза варираат во голема мера, како што варираат и принципите на различните процедури. Лекарот би требало да биде свесен за тие факти, со цел правилно да ги интерпретира нивоата на гликоза кај даден пациент.

Методи за одредување на гликозата во болничките лаборатории во САД, во 1974, 1976 и во 1978 год.				
Ред. бр.	Метод и систем	1974	1976	1978

1.	Редукција на бакар - автоматски	1154	436	147
2.	Редукција на бакар – мануелен	48	21	/
3.	Редукција на ферицијанид	483	166	66
4.	Глукозна оксидаза – Beckman O ₂ анализатор	191	457	547
5.	Глукозна оксидаза – PAP/автоматски	241	405	544
6.	Глукозна оксидаза – PAP/мануелен	44	90	140
7.	Глукозна оксидаза – друг индикатор	241	472	890
8.	Хексокиназа – автоматски	303	1004	1750
9.	Хексокиназа - мануелен	132	227	316
10.	Орто-толуидин – автоматски	166	129	556
11.	Орто-толуидин – мануелен, директен	2842	2257	1580
12.	Разновидни	655	818	147
13.	Вкупно	6500	6650	6683

Табела бр.3 Споредба на методи за одредување гликоза во САД
Table 3.Comparison of methods for determining glucose in the
U.S.Methods for determination of hospital laboratories in the United States in
1974,1976 and 1978.

Во 1976 година Колеџот на американските патолози спровел едно истражување за методите што биле употребувани за одредување на нивоата на гликоза низ 6.650 болнички лаборатории во САД. Резултатите од ова истражување се изнесени во Табела бр. 4., којашто во исто време дава и споредба со податоците од 1974 и 1978 год. Од податоците во табелата се забележуваат трендовите во употребуваната методологија, особено промената и свртувањето од редукционите методи кон специфичните ензимски процедури. Во ова испитување биле наведени следниве методи за одредување на нивото на гликозата и тоа: Ортотолуидинска метода (директна, мануелна), Ферицијанид (автоматска), Хексокиназа (мануелна), Гликоза оксидаза (PAP-автоматска и O₂ мануелна).

1.11. Орто-толуидинска метода

Орто-толуидинската постапка претставува обоена реакција, специфична за алдохексозите: глукоза, маноза и галактоза. Поинаквите алдохексози од глукозата обично, но не и секогаш, се присутни во крвта во многу мали количини. Поради тоа, резултатите добиени со овој метод

досегаат до вистинската вредност за гликозата. Алдохексозите реагираат со орто-толуидин ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$) во глацијална оцетна киселина формирајќи зелен хромоген што има максимална абсорбација при 625 nm.

Во суштина орто-толуидинската метода не е специфична за глюкозата, иако таа е употребувана во илјадници болници низ САД. Нејзиниот недостаток во специфичноста може да се покаже со прикажување на опсегот на реакцијата на ортотолуидинот со глюкозни и галактозни раствори со еднакви концентрации. За да се пристапи кон одредување на нивото на гликозата според орто-толуидинската метода, најнапред потребно е да се направи безпротеински филтрат од серумот или плазмата, пред да се квантификуваат повеќето од непротеинските хидро-солубилни конституенти во крвта.

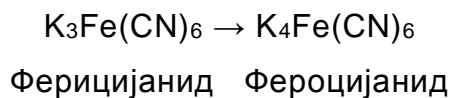
Повеќето болници ја употребуваат оваа процедура со плазма или серум. Сепак, ако серумот или плазмата се добиени од крв во која настанала хемолиза, или ако серумот содржи големи количини липиди или жолчни пигменти, тогаш нивоата на гликоза со оваа метода се покажуваат како лажно високи. Во таков случај се препорачува отстранување на протеините заедно со липидите и жолчните пигменти и тоа, со помош на протеин преципитациски реагенси, како што е волфрамовата киселина, перхлорна киселина, трихлороцетна киселина и т.н. Орто-толуидинската метода ќе биде извршена рачно како директна процедура.

1.12. Ферицијанидна метода

Глукозата и другите алдохексози, кетохексози, алдопентози и кетопентози се наречени редуцирачки шеќери. Односно, алдехидните и кетонските групи се оксидираат лесно со помош на различни оксидирачки

агенси како што е бакарниот сулфат и калиум ферицијанид. Опсегот до кој овие различни оксидирачки реагенси се редуцираат од крвта, бил долго време употребуван како квантитативен метод за одредување на нивоата на глюкоза во крвта. Еден голем дел од други супстанции во крвта (на пр. витамин Ц, урска киселина, кетонски тела, креатинин) исто така ги редуцираат оксидирачките агенси коишто се употребени во процесите на оксидација на гликозата. Нивоата на овие немоносахаридно-редуцирачки супстанции во крвта варираат во голема мера кај различните болести.

Ферицијанидниот метод бил употребуван во голема мера во минатото, бидејќи бил лесно автоматизиран и се базира на редуцирачкото својство на гликозата. Гликозата го редуцира ферицијанидот (жолто) во присуство на топлина и алкали до фероцијанид (безбоен).



Опаѓањето во жолтата боја (вчитувано на 420 nm) е пропорционално со количеството гликоза, но исто така е чувствително и на други редуцирачки супстанции како што се креатининот, аскорбинската киселина и урската киселина. Кај автоматизираната ферицијанидна процедура, гликозата се одделува од протеинот со дијализа. Чекорот на дијализа исто така, го минимизира ефектот на неглюкозо-редуцирачки супстанции коишто мигрираат низ мембраната со послаби степени отколку гликозата.

1.13. Хексокиназен метод

Гликозата се трансформира во глюкоза-6 фосфат во присуство на АТР и ензимот хексокиназа. Глюкозо-6фосфатот потоа може да биде оксидиран

до 6-фосфоглуконска киселина со помош на ензимот глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа и со NAD како кофактор. Количеството на формиран NADH може да биде квантифицирувано преку абсорбација на 340 nm. Серумот е инкубиран со АТР, хексокиназа, NAD и глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, а после десет минути се одредува абсорбација на 340 nm. Специфичноста на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата ја минимизира реактивноста со другите хексози.

Референтниот метод за глюкоза којшто бил предложен од администрацијата на САД за храна и лекови во 1974 год., бил хексокиназниот метод спроведен врз беспротеински филтрат од серум или плазма, направен со волфрамова киселина. Овој метод се врши мануелно со слепа проба за бојата на примерокот. Хексокиназната постапка се врши врз серум и врз еднакви моларни раствори на галактоза и глюкоза, со цел да се покаже специфичноста на оваа постапка за гликоза, во споредба со орто-толуидинскиот метод.

1.14. Глюкозо оксидазен (Колориметриски Trinder PAP) метод

Кај оваа процедура, глюкозата се оксидира до глюконска киселина со помош на глюкозна оксидаза со употреба на молекуларен кислород и создавање водороден пероксид.



Водородниот пероксид реагира со фенолот и 4-аминофеназон во присуство на ензимот пероксидаза, давајќи црвено обојување.

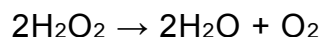
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{фенол} + 4\text{-аминофеназон}$
Пероксидаза

Црвена боја + H₂O

Абсорбанцијата на црвената боја се одредува на 500 nm. Овој метод е својствен за мануелни или автоматизирани постапки. Тука извесен број на природно настанати супстанции во крвта интерферираат со погоре спомнатата оксидација на 4-аминофеназон до црвена боја.

1.15. Гликозо оксидазен (O₂ -потрошувачки) метод

Кислородот употребен во реакција на гликозо оксидаза може да биде квантификуван со помош на кислородно електроден систем како што е Бекмановиот анализатор за глюкоза. Степенот на употребениот кислород е пропорционален на концентрацијата на гликоза во серумот. Формираниот H₂O₂ при оксидацијата на гликозата се разложува до H₂O + O₂.



Во оваа странична реакција, производството на кислород интерферира со кислородната потрошувачка. Така, вредностите на гликоза ќе бидат лажно ниски, освен ако H₂O₂ не биде отстранет. Тоа е надополнето со додавање каталаза и етанол кон реакционата смеса.



Методот на кислородна потрошувачка не зависи од мерењата на апсорбанцијата. Поради тоа може да се направат директни мерења на серумот или плазмата без интерференција од хемолиза, липемија, или жолчни пигменти (иктерус).

1.16. Клиничка примена на методите

Погоре наведените методи се применуваат кај заболувања во кои вредностите на гликозата во крвта се употребуваат во дијагностиката. Нивната примена е од голема помош во случаи кога се сомневаме дека пациентот боледува од:

1. Дијабетес мелитус
2. Ендокрини нарушувања во кои има вишок на секреција на: тироксин (Grave-ова болест), хормон на раст (акромегалија) и адренални стероиди (Кушингова болест)
3. Ендокрини нарушувања во кои има намалена секреција на: АСТН од питуитарната т.е. хипофизната жлезда; на адренални стероиди од адреналната жлезда (Адисонова болест); или тироксин од тироидната жлезда (кретенизам)
4. Панкреатитис како резултат на панкреасно заболување: акутен панкреатитис (панкреатитис како резултат на заушки) и хроничен панкреатитис (цистична фиброза)
5. Акутен миокарден инфаркт
6. Хронично црнодробно или бубрежно заболување
7. Тумори: карцином на адреналната жлезда или stomакот
8. Болести на ензимска дефициенција: синдром на Von Gierke, фруктозна интолеранција, галактосемија

1.17. Улогата на молекуларно биолошките методи во раната дијагностика на ДМ

Станува збор за автоимуно заболување во кое β клетките кои лачат инсулин, стануваат субјект на специфичен напад на сопствениот имунолошки систем.[67] Ваквата аватоимуна болест се карактеризира со различен долг но во

исто време и “тивок“ период во кој не се среќаваат вообичаените симптоми на болеста. Примарните оштетувања настануваат како резултат на активација на имунолошки одговор на CD4+ Т-клетките ги активираат специфичните CD8 Т-клетки против β -клетките. Овие клетки покажуваат зголемена експресија на МНС (engl. *main histocompatibility complex*) молекулите од класа 1 и 2, што се потврдува со биопсијата на заболени пациенти. Секундарно настануваат автоантитела за неколку фракции: глутаминска киселина декарбоксилаза (engl. *glutamic acid decarboxylase*, GAD), антитела на Лангерхансовите островца (engl. *islet cell autoantigen*, ICA), непознат антиген на цитоплазмата на β клетките (engl. *islet cell cytoplasmatic autoantigen*, ICCA), клеточната површина (engl. *islet cell surface autoantigen*, ICSA), на ендогениот инсулин (engl. *insulin autoantibody*, IAA) и на тирозин фосфат (IA-1 I IA-2). Дијагностицирањето на антитела во серумот е доволен индикатор за т.н преддијабет. Од тие причини одредувањето на антитела е особено корисно во раната дијагностика на болеста (Zemunik, 2011).

Во општата популација ризикот да некој заболени од ДМ е 0,4%. Оваа вредност се зголемува на 1% кога мајката има ДМ тип 1, односно на 3% кога таткото боледува од ДМ тип 1. Доколку некој од браќата или сестрите боледува од ДМ тип 1, ризикот се зголемува на 6%. Кога станува збор за монозиготни близнаци ризикот се зголемува и на 27%. ДМ е полигенско заболување кое е резултатот на интеракцијата на генетската предиспозиција (вклученост на гени со висока пенетрација) и факторите од надворешната средина. Најзначајни гени кои покажуваат висока пенетрација се гените во главниот состав на ткивниот хостокомпатибилен комплекс (engl. *major histocompatibility complex*, МНС) класа 1 и 2, кои кај човекот се нарекуваат HLA (engl. *human leukocyte antigen*) гени. Неколку гени се суштински поврзани со ДМ тип 1, 5' крај на генот за инсулин (*INS*), генот за протеинот 4 врзан за цитоксични Т-лимфоцити (*CTLA4*), ген за протеин тирозин фосфатаза-22 (*PTPN22*), генот за рецептор на α интерлеукин 2 (*IL2RA/CD25*), генска регија за интерферон индуцирана хеликаза (*IFIH1*), ген за рецептор на витаминот Д (*VDR*). Гените кои укажуваат на предиспозиција на настанување на ДМ тип 1 се наоѓаат на хромозомските регии 12q24 и 12q13, 16p13 и 18p11.

Хуманиот леукоцитен антиген *HLA* (engl. *human leukocyte antigen*) содржи поголем број на гени кои се одговорни во одредени имунолошки функции во организмот. Оваа група на гени е сместена на шестиот хромозом. Протените кои се кодирани од страна на овие гени уште се нарекуваат и антигени, од причини што се откриени како одговорни фактори во трансплантацијата. Постојат три *HLA* класи: *HLA* класа I (*HLA-A*, *-B* и *-C*), *HLA* класа II (*HLA-DR*, *-DQ* и *-DP*) и *HLA* класа III (*HLA III*). *HLA* класа II *DR4* и *DR3* ,покажуваат најголема поврзаност со ДМ тип 1. Регијата *HLA* содржи гени кои се сместени многу близу еднододруго и истите се пренесуваат во “блокови” или хапloidни комбинации кои имаат неурамнотежена поврзаност (engl. *linkage disequilibrium*, LD) (Zemunik, 2011). Токму таквите хаплотипски комбинации *HLA* класа II (*DQB1*0302 DR4* и *DQB1*0201 DR3*) се сметаат за главни маркери кои се одговорни за одредена предиспозиција кон ДМ тип 1.

Постапки во молекуларно биолошките методи во одредување на генетската предиспозиција на ДМ

- Првична постапка како дел од молекуларните биолошки методи е одбирањето на кандидатските гени за кои се смета дека се одговорни за предиспозицијата на организмот кон ДМ. Ваквото одредување се темели на биолошката улога на протеинскиот продукт на генот во организмот и на неговата можност во дејствување и настанување на ДМ. Ваквата постапка најчесто се базира на истражување и пребарување на научна литература, проучување на метаболичките патишта и пребарување на геномските бази на податоци.
- Се собираат примероци на крв од заболени луѓе и се врши изолирање на ДНК
- Се врши генотипизација, метода од молекуларната биологија со која се утврдува генотипот на поединецот. Најстандардна метода на генотипизација со која се докажува полиморфизмот е PCR методата (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) после што следи анализа на продуктите од PCR реакцијата. Освен тоа алелниот полиморфизам може да се утврди со Real Time PCR, ДНК секвенционирање, хибридизација со проби итн.
- Од добиените резултати може да се согледа вклученоста на генотиповите и алелите кај здрава и заболена популација како и да се прати пренесувањето

на алелите од родителите на деца (фамилијарни студии).

2. ЦЕЛ НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИОТ ТРУД

Имајќи предвид дека дијабетесот претставува болест на модерното време којашто зафаќа голем дел од хуманата популација, во моето истражување беа опфатени пациентите во ПЗУ “МТ Александар” од 2005 до 2012 година, па следствено на тоа, целта на мојот специјалистички труд е:

- a) Да се проследи бројот и процентуалната застапеност на пациенти заболени од дијабетес мелитус;
- b) Да се проследи бројот и процентуалната застапеност на пациенти заболени од инсулински зависен дијабетес мелитус;
- c) Да се проследи бројот и процентуалната застапеност на пациенти заболени од јувенилен дијабетес;
- d) Да се утврди застапеноста на дијабетес мелитус кај пациентите од различна возрасна структура и од различен пол;
- e) Да се наведат одредени компликации присутни кај матичните пациенти заболени од дијабетес мелитус;
- f) Да се наведат систематските прегледи што се прават со цел да се постигне рано дијагностицирање на ДМ.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во оваа тема се опфатени заболени пациенти од дијабетес мелитус. Како материјал е користена медицинската документација за пациентите од ПЗУ “МТ Александар” во Струмица што дава информации за иследувањата на група на испитаници – матични пациенти заболени од дијабетес, нивното праќање во специјализирани институции, за нивно дијагностицирање и поставување соодветна терапија, како и анамнестичките податоци.

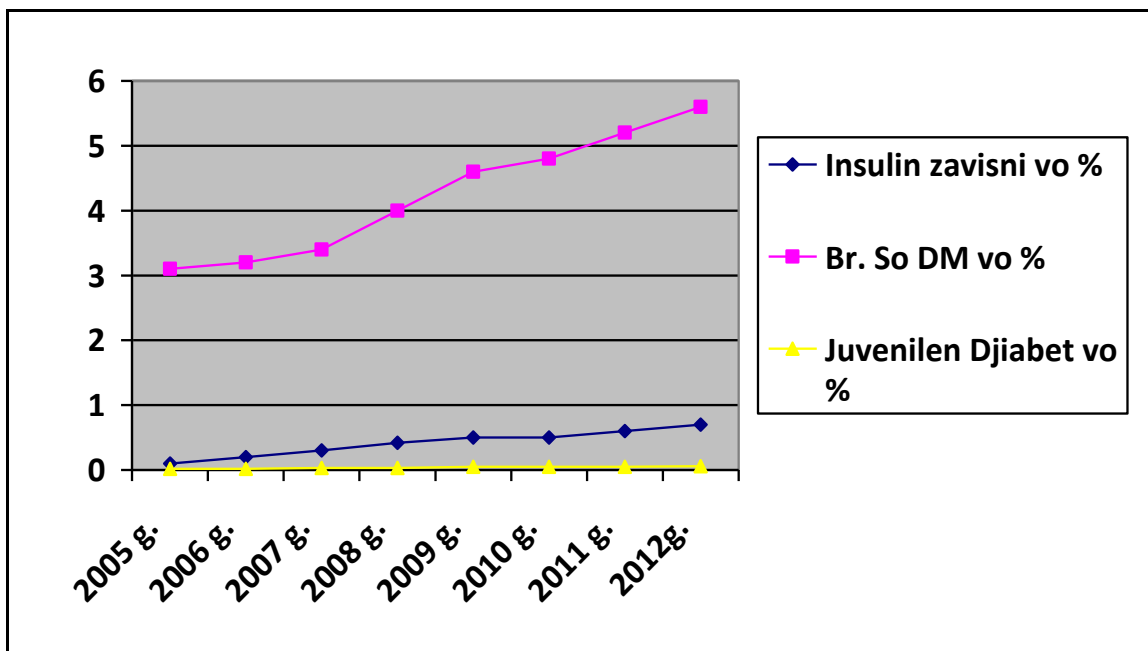
Користен е исто така, дескриптивен и аналитички метод на работа и статистичка обработка на податоците. Испитувана е и контролна група пациенти од ПЗУ “МТ Александар” во Струмица.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Во приватната амбуланта “МТ Александар” којашто опфаќа 6.000 пациенти, констативно е дека до 2012 година се откриени 314 пациенти заболени од дијабетес. Од 2005 до 2012 година, според анализата на статистичките податоци, е добиен следниот табеларен приказ:

Табела бр. 4. Табеларен приказ на пациентите заболени од дијабетес во МТ Александар						
Table 4. Tabular presentation of patients with diabetes in M.T. Alexander						
Година	Број на пац. со DM	Бр. на пац. со DM во %	Бр. на пац. со DM инс. зависни	Бр. на пац. со DM инс. зависни во %	Бр. на пац. со јувенилен дијабетес	Бр. на пац. со јувенилен дијабетес %
2005	187	3,1	7	0,1	1	0,02
2006	190	3,2	13	0,2	1	0,02
2007	205	3,4	20	0,3	2	0,03
2008	240	4	25	0,42	2	0,03
2009	278	4,6	30	0,5	3	0,05
2010	289	4,8	32	0,5	3	0,05
2011	314	5,2	40	0,66	3	0,05
2012	337	5,6	46	0,76	4	0,06

Состојбата може да се прикаже и графички:



Од табеларниот приказ јасно се гледа дека во текот на 2005 година, од вкупниот број пациенти во ПЗУ “МТ Александар“, биле утврдени 187 пациенти заболени од дијабетес мелитус (или во проценти 3,1%), 7 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и еден пациент со јувенилен дијабетес. Бројот на пациентите заболени од дијабетес мелитус постепено се зголемува со текот на годините, а со тоа се зголемува и нивната процентуална застапеност во однос на останатите пациенти.

Во нашата лабораторија пациентите коишто доаѓаат за повеќекратно, а во исто време и повеќедневно испитување на гликемијата, се упатени од специјалисти интернисти, дијабетолози, со цел да се утврдат осцилациите во гликемијата во точно утврдени временски интервали (пред појадок; пред ручек; два часа по ручек и пред вечера). Како пример се дадени двајца пациенти подложени на таков вид тридневна контрола.

Табела бр. 5

ПЗУ „Медико Техник Александар“Струмица
Биохемиска лабораторија

Тридневна контрола на гликемија кај:
Пациент 2 (роден 1933год. со Diabetes mellitus tip I)

	4.10.12	5.10.12	6.10.12	
Пред појадок: 8.00 часот	7.97	6.55	8.00	mmol/l
Пред ручек: 12.00 часот	10.46	10.66	12.27	mmol/l
По ручек: 14.00 часот	10.06	14.22	8.71	mmol/l
Пред вечера: 17.00 часот	8.40	8.68	6.03	mmol/l

Добра контрола: 4,5-6 mmol/l на гладно
4,5-7,8 mmol/l 2 часа по оброк

Прифатлива: 6.0-7.8 mmol/l на гладно
8.0-10.0 mmol/l 2 часа по оброк

Лоша контрола: над 7.8 mmol/l на гладно
над 10.0 mmol/l 2 часа по јадење

06.10.2012

Добрила Паскова
дип.инж.по биологија
биохемичар
805378

Табела бр. 6

На глобално ниво, од 2010 година па до денес, се проценува дека има 285 милиони луѓе со дијабетес од тип 2 коишто сочинуваат околу 90% од случаите.[2] Неговата инциденца рапидно се зголемува, а се проценува дека до 2030 година, овој број речиси двојно ќе се зголеми[63]. Дијабетес мелитус се среќава насекаде низ светот, но почест е (особено тип 2) во поразвиените земји. Најголем пораст во ширењето, сепак се очекува да има во Азија и Африка, каде што веројатно ќе бидат најдени повеќето пациенти до 2030 година[63].

Зголемувањето на инциденцата на дијабетес во земјите во развој, го следи трендот на урбанизација и промените во животниот стил.Податоците за пациентите заболени од дијабетес мелитус од тип 1 и тип 2 во светот се подетално презентирани во Табела бр.9.

Табела бр. 9 Глобални проценки и проекции за бројот на заболени од дијабетес во светот 1994-2012 година Table 9. Global estimates and projections about the number of people with diabetes worldwide 1994-2012				
	1994	2000	2010	2012
ИЗДМ(тип1)	11,5 мил.	18,1 мил.	23,7 мил.	25,8 мил.
ИНЗДМ(тип2)	98,8 мил	157,3 мил.	215,6 мил.	259,3 мил.
вкупно	110,3 мил.	175,4 мил.	239,3 мил.	285,1 мил.

Во Република Македонија за 2011 год. на 2.000.000 жители се регистрирани 36.000 пациенти заболени од дијабетес. Од нив, 2.000

пациенти се заболени од дијабетес - Тип 1 (инсулински зависни), додека 34.000 пациенти се заболени од дијабетес – Тип 2 (инсулински независни).

За сите градови во Македонија од Сојузот на здруженија на дијабетичари на Македонија, дадена е следнава Табела бр. 10. којашто ги содржи информациите за заболените пациенти од дијабетес.

Табела бр.10. Статистички податоци за заболени од дијабетес низ општините на Р. Македонија Table 10. Statistical data for patients with diabetes in the municipalities of the Republic of Macedonia			
ОПШТИНА	ВКУПНО ДИЈАБЕТИЧАРИ	ДИЈАБЕТИЧАРИ ОД ТИП 1	ДИЈАБЕТИЧАРИ ОД ТИП 2
СКОПЈЕ	45.000	13.000	32.000
ТЕТОВО	10.500	2.500	8.000
ПРИЛЕП	8.000	2.000	6.000
КУМАНОВО	8.400	2.000	6.400
ШТИП	3.500	1.050	2.450
СТРУМИЦА	7.000	1.200	5.800
БИТОЛА	8.400	1.400	7.000
ВЕЛЕС	3.400	900	2.500
ОХРИД	6.000	1.850	4.150
КОЧАНИ	3.000	680	2.320
КАВАДАРЦИ	2.800	600	2.200
ДЕЛЧЕВО	1.300	396	904
БЕРОВО	980	220	760
РАДОВИШ	2.100	340	1.760

Во Општина Струмица, од вкупно 100.000 жители, утврдено е дека има 7.000 дијабетичари или 7 проценти. Од нив, 1.200 пациенти се инсулински зависни (со дијабетес од тип 1), а 5.800 се инсулински независни пациенти (со дијабетес од тип 2).

Од пациентите заболени со инсулински зависен дијабетет проценето е дека:

- 600 пациенти се на инсулин Novomix

- 200 пациенти се на инсулин Lantus
- 200 пациенти се на инсулин Levomix
- 50 пациенти се на инсулин Mixstart 30
- 50 пациенти се на инсулин Humolou

Дијабетесот двојно повеќе го зголемува ризикот од кардиоваскуларни болести.[13] Главните "макроваскуларни" болести (во врска со атеросклероза на поголемите артерии) се исхемичната срцева болест (ангина и инфаркт на миокардот), мозочен удар и периферна васкуларна болест.

Од откриените случаи со јувенилен дијабетес се покажа дека постојат четири пациенти со јувенилен дијабетес, при што резултатите се прикажани со табеларен приказ во Табела бр. 7.

Табела бр. 7. Приказ на пациенти со јувенилен дијабетес во МТ Александар			
Table 7. Displaying patients with juvenile diabetes at M.T. Alexander			
Реден број на пациент	Возраст на пациентот (година на раѓање)	Тип на дијабетес	Терапија
1	1990	Тип 1	Solutio Novorapid i Solutio Levomix
2	1989	Тип 1	sol. Atrapit, sol. Lantus
3	1984	Тип 1	Sol. Apidra и sol. Lantus
4	1988	Тип1	Sol. Novomix

Во првиот случај од табела бр. 7, пациентот 1 кој сега е на 22 - годишна возраст, имаше по првпат откриено гликемија на 10-годишна возраст. Се јави во нашата лабораторија со покачена гликемија 16,0 mmol/L. Пациентот 1 е испратен во Медицински центар во Струмица, а оттаму испратен на Детска клиника – Ендокринологија во Скопје и оттаму е вратен

со извештај да прими терапија – *Solutio Novoled* и *Solutio Mixstart*. Сите овие години гликемијата се движеше во нормални граници, но во 2007 год. поради покачувањето на вредностите на гликемија (7-8-9 mmol/L) терапијата беше променета со *sol. Atrapit 30*. Пациентката со инсулинска терапија е добро регулирана, прави редовна контрола на гликемијата и вредноста последните години се движи од 5 до 7 mmol/L. Се јавува со упат до Дијабет центар во Медицински центар во Струмица кај интернист и редовно носи резултати од гликемија. Редовно ја користи инсулинската терапија. Во меѓувреме, на 18-годишна возраст беше мажена и бременоста ја заврши во најдобар ред со редовна контрола кај гинеколог и дијабетолог. Моментално е на *Solutio Novorapid* и *Solutio Levomix*. Според иследувањата, утврдено е дека има генетско наследство од нејзината мајка.

Во вториот случај пациентот бр. 2 е за прв пат откриен со зголемена гликемија на 17-годишна возраст со вредност од 17 mmol/L. Моментално пациентот бр. 2 е на 23-годишна возраст. По откривањето на високата гликемија, пациентот е испратен на Педијатрија во Медицински Центар во Струмица, а оттаму во Детска клиника – Ендокринологија во Скопје. Оттаму е вратен со извештај да прими *Solutio Apidrol* и *Solutio Lantus*. Редовно ја контролира гликемијата којашто се движи од 6-7-8 mmol/L. Истиот редовно се јавува секој месец кај интернист дијабетолог и редовно ја прима инсулинската терапија. При иследувањето на клиниката во Скопје е констатирано дека има генетско наследство од неговиот татко.

Во третиот случај од табела бр. 7, пациентот бр 3, сега е на 27-годишна возраст. По првпат откриено е покачена гликемија од 18,2 mmol/L на 12-годишна возраст. Истиот е упатен на Педијатрија во Медицински центар во Струмица и оттаму на иследување во Детската клиника – Ендокринологија во Скопје, со што е утврдено дека има наследство од двата родители. Пациентот е ставен на инсулинска терапија со *Solutio Novorapid* и *Solutio Lantus*. Во меѓувреме, во 2007 година, поради компликации со недоволно регулирање на гликемијата и непридржување кон режимот на

исхрана, инсулинот е променет со *Solutio Lantus*, бидејќи гликемијата не опаѓаше од вредностите 9 до 10 mmol/L. Исто така, беа зголемени и единиците на инсулинот. Потоа примаше *Solutio Novorapid* и *Solutio Lantus*, а од 2009 година е преминат на *Solutio Lantus* и *Solutio Apidra* се` до денес.

Во четвртиот случај од табела бр.7, пациентот 4 сега е на 16-годишна возраст. Новооткриен јувенилен дијабетес во 2012 год. Пациентот е со несоодветен раст и развој според возраста и има ментална ретардација. Со години прима терапија за развојот, бубрежната инсуфициенција, говорната мана и слично. Истиот има зголемен апетит. Кај него по првпат беше откриена гликемија на гладно од 18.0 mmol/l, а во урина појава на микроалбуминурија и гликоза со 3 +++, со симптоми за често мокрење и постојана жед, намалена телесна тежина. Пациентот 4 беше испратен до Дијабет центар, а оттаму во Детската клиника-Ендокринологија во Скопје за понатамошно иследување. Пациентот беше вратен со наод и мислење да прими инсулинска терапија *soll. Novomix* 30 единици и потврда дека се работи за јувенилен дијабетес. Сегашните контроли на гликемијата во серум се движат во нормални граници. Но, понекогаш пациентот 4 паѓал во хипогликемија. При консултациите со неговите роднини, дојдов до сознание дека дијабетес имаат мајка му, сестра му и баба му, што јасно ни зборува дека заболувањето кај него има генетска predisпозиција.

Во табела бр.8 јасно се гледа дека нема голема разлика кај популација меѓу мажи и жени. Во групата од 60 до 69 години има поголем број дијабетичари,а од 80 до 89 драстично се намалува. Тоа покажува дека е намален и бројот на морбилитетот.

Табела бр. 8. Приказ на пациентите заболени од дијабетес, врз основа на
полова припадност и старосна граница во МТ Александар

Table 8.Displaying patients with diabetes,based on gender and age at
M.T.Alexander

Пол sex	16год.	35-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Вкупно

Женски Female	/	39	31	33	56	11	2	162
Машки Male	1	45	27	28	50	13	1	165
Вкупно Total	1	84	58	61	106	24	3	337

Во табела број 5 и 6 кај прикажаните случаи со дијабетес се гледа разликата во различен временски интервал. Сето тоа зависи од начинот на исхраната и од секојдневните стресни состојби.

При моите консултации со пациентите коишто доаѓаат кај нас во лабораторијата, наидов на повеќе случаи кои имаат ист почеток и преминуваат во исти или слични дијагнози што се последица на дијабетесот.

1. Пациентка со иницијали Д.Н. родена 1953 год. сега со инсулин зависен дијабетес мелитус. Дијабетесот за првпат го добила пред 10 год. За првпат нивото на гликемијата во крвта беше откриено со вредност од 22.0 mmol/l. По препорака од специјалисти интернисти почнала со таблетарна терапија, но кога и бил препорачан и инсулинот, таа не го прифатила. Секогаш кога правеше контрола на гликемијата, нивото на гликоза во крвта и беше високо и тоа до 10.0, 11.0, 12.0 mmol/l и никогаш не се придржуваше на диететски начин на исхрана. Пациентката премина на инсулин пред една година и сега нивото на гликемија се движи од 7.0, 8.0 до 9.0 mmol/l но, таа пак не се придржува кон режимот за исхрана. Таа многу одамна користи лекови за хипертензија, има проблеми со кардиоваскуларниот систем, промени во видот, болки во нозете и често прима ампуларна терапија за притисок.

2. Пациентка Н.З. родена 1950 год. на 18.01.2013 год. имаше по првпат откриено високо ниво на гликемија во серум, на гладно од 16.0 mmol/l, и во урина гликоза +++, протеини +++, леукоцити +++, со тест траки. Пациентката се јави со симптоми на полиурија, полифагија, полидипсија што се знак за типичен пример

на дијабетес мелитус. Веднаш беше упатена до спец.дијабетолог и започна со таблетарна терапија. Поради покачена вредност на гликемијата во серумот, доаѓа до излачување на гликоза и во урината. Присуството на гликоза во урината се нарекува гликозурија. Нормално гликоза во урината нема т.е. не може да се детектира со некоја од досега познатите методи. Гликозата секогаш е присутна во гломеруларниот филтрат, но се ресорбира од страна на проксималните тубули. Но, доколку нивото на гликоза го премине капацитетот на реапсорпцијата на тубулите, тогаш гликозата се излачува во урината. Овој граничен капацитет до кој тубулите можат да ја реапсорбираат глюкозата се именува како шеќерен праг на глюкозата и изнесува 10 mmol/l гликоза во крв. Тестот за одредување на гликозата во урина се употребува при: скрининг за детектирање на шеќерна болест, потврда на дијагнозата на шеќерната болест, следење на контролата на шеќерна болест.

3. За пациентот Ј.И. роден 1947 година како матичен пациент во нашата поликлиника, можам да кажам дека по моите консултации со него и според медицинската документација, како и од консултациите со матичниот лекар, дојдов до сознание дека овој пациент секогаш правел редовни лабораториски контроли. Од 2001 до 2008 година гликемијата во крвта секогаш се движела од 6.2 - 6.8 mmol/l што ни укажува за латентен дијабет. Гликозилираниот хемоглобин HbA1C беше 6.5%. Во 2009 година за првпат гликемијата беше 12.0 mmol/l, а беше регистрирана и појава на гликоза во урина. Меѓувремено пациентот имаше *Insuf. coronariam, Angina pectoris, Hypertenzio art.*, почетни знаци за прединфарктна состојба. Стрес тестот беше позитивен. Пациентот појавата на гликемијата во крвта не ја прифати сериозно. Продолжи со неговите обврски во животот и секојдневните стресни состојби. Но, здравјето почна да му се влошува. Гликемијата и понатаму беше висока. Мораше да почне со терапија. Пациентот започна со примање *Tabl. Glibedal*. Во исто време беа покачени и липидите. Примаше и терапија за холестерол. Со терапијата за гликемијата, шеќерот во крвта почна да се регулира. Но, тој никогаш не се придржуваше на диететскиот начин на

исхрана. На 15.03.2013 година при контрола на срцето поради позитивниот стрес тест, беше направена коронаграфија во “Филип Втори”. На коронаграфијата беше утврдено дека не може да се стави стенд, туку има потреба од бајпас. Пациентот го прифати бајпасот, имаше направено 4 бајпаса, интервенцијата помина во најдобар ред. Сега пациентот е во добра здравствена состојба и се придржува на начинот за исхрана, пешачи, прави редовни контроли на гликемија (до 6.0mmol/l) но, благодарение на тоа што е пензионер и нема многу работни задачи, нема стресови. Студијата ни укажува на тоа дека зголемувањето на нивото на гликолизиран хемоглобин за 1% е асоцирано со зголемување на нивото за тропонин Т за 0.7-ng/l (95%CI,0.5-1.0;P<.001).

Дијабетесот е значаен фактор на ризик за кардиоваскуларни болести и срцева слабост којашто е далеку почеста кај пациентите со дијабетес, во однос на пациентите со слични карактеристики, но без дијабетес. Исто така, познато е дека нивото на гликолизиран хемоглобин е во корелација со кардиоваскуларниот ризик дури и кај оние пациенти кај кои не е констатиран дијабетес.

Големо значење имаат и систематските прегледи кај нас во поликлиниката. ПЗУ “МедикоТехник Александар” како овластена фирма со лиценца, врши и систематски прегледи на вработени во други институции (здравствени работници, конфекционери, рудари) и секаков вид вработени лица. Од 2008 год., откако е донесен овој закон, ние вршиме систематски прегледи веќе 5 години. Освен спирографија, ЕКГ, се врши и лабораториско испитување (со комплетна крвна слика, гликемија, холестерол, триглицериди).

Од анализата во 2012 год. на систематските прегледи утврдено е дека од вкупно 12. 000 пациенти, откриени се 100 пациенти. Сите тие, по препорака од специјалистот по трудова медицина, се упатени кај своите матични лекари.

Од анализите на систематските прегледи, освен другите анализи, дојдов до сознание дека случајните прегледи се од голема полза за вработените лица , бидејќи ќе можат навремено да преземат одредени мерки за нивно лекување.

Сепак, потребно е да се преземат интервентни мерки за подобрување на метаболната контрола на луѓето со дијабетес мелитус, како и нивно одржување. Една од поефикасните методи е едукација на пациентите за дијабетес мелитус во однос на исхраната, физичката активност, самоконтролата, намалувањето на телесната тежина. Исто така се потребни редовни контроли кај дијабетолог, со рутинско испитување на лабораториски анализи (гликемија, HbA1C, уреа, протеини, липиди, преглед на урина (микроалбуминурија), и др.), преглед на очно дно, доплер на долни екстремитети, ЕКГ, дијабетско стапало и слично. Потребно е да постои контакт на релација дијабетолог, очен лекар, нефролог, кардиолог. На овој начин би можеле да се превенираат, односно да се одложат компликациите од дијабетес мелитус.

5. ЗАКЛУЧОК

Како резултат на горенаведените анализи и иследувања се доаѓа до заклучок дека дијабетес мелитус е се повеќе и повеќе застапен не само во другите земји, туку и кај нас. Во поглед на горенаведените цели на истражувањето што беше спроведено кај пациентите од “МТ Александар“, како и добиените резултати во периодот од 2005 до 2012 година, се добиени следниве заклучоци:

1. Бројот на пациенти заболени од дијабетес мелитус и инсулински зависен дијабетес мелитус постепено расте (Табела бр. 4);
2. Бројот на пациенти заболени од јувенилен дијабетес постепено расте (Табела бр. 4);
3. Клиничкиот тек на болеста кај пациентите заболени од јувенилен дијабетес (Табела бр. 11) се одвива различно, во зависност од пациентот кој е зафатен од овој тип дијабетес. Пациентите од Табела бр. 11 се подложени на различни третмани (*Sol. Novorapid* и *Sol. Levomix*, *Sol. Atrapit*, *Sol. Lantus*, *Sol. Apidra* и *Sol. Lantus*, *Sol. Novomix*) и тоа, во зависност од нивната состојба и позитивната реакција на нивниот организам кон одреден вид лек;
4. Во поглед на застапеноста на дијабетес мелитус кај пациентите од различна возрасна структура и од различен пол во “МТ Александар“, нема голема разлика кај популацијата меѓу мажи и жени. Во групата од 60 до 69 години има поголем број дијабетичари, а од 80 до 89 драстично се намалува. Тоа значи дека и морбидитетот е намален (Табела бр.12);

5. Кај матичните пациенти заболени од дијабетес мелитус, во текот на нивното лекување се јавиле одредени компликации како што се: протеинурија, леукоцити во урина, гликозурија, коронарна инсуфициенција, *ангина пекторис*, *хипертензија*., почетни знаци за прединфарктна состојба, промени во видот, проблеми со кардиоваскуларниот систем, болки во нозете, микроалбуминурија, намалена телесна тежина и друго;
6. Систематските прегледи и примената на молекуларно-биолошките техники се од особена важност при одредување на генетската predisposition за дијабетес мелитус.

Денес благодарение на развојот на технологијата, на техниките на дијагностичките процедури, кај пациентите е овозможено навремено откривање, иследување и примање соодветна терапија. Со тоа, пациентите можат да водат нормален активен и продуктивен живот и да не бидат товар на општеството.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. (August 2000). ["Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes \(UKPDS 36\): prospective observational study"](#). *BMJ* **321** (7258): 412–9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412. PMC 27455. PMID 10938049.
2. Adorini L."Interleukin 12 and autoimmune diabetes." *Nat Genet.* 2001; 27:131 –132.
3. Albert L J, Inman R D. et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:2068 –2074.
4. American Diabetes Association (2005). ["Total Prevalence of Diabetes & Pre-diabetes"](#). Archived from [the original](#) on 2006-02-08. Retrieved 2006-03-17.
5. Apelqvist A, Li H, Sommer L. et al. "Notch signalling controls pancreatic cell differentiation." *Nature* 1999; 400:877–881.
6. Arima T, Drewell R A, Arney K L. et al. A conserved imprinting control region at the HYMAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10:1475 –1483.
7. Australian Institute for Health and Welfare. ["Diabetes, an overview"](#). Archived from [the original](#) on 2008-06-17. Retrieved 2008-06-23.
8. Baekkeskov S, Aanstoot H J, Christgau S. et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990;347:151–156.

9. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (November 1991). ["Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922"](#). *CMAJ* **145** (10): 1281–6. [PMC 1335942](#). [PMID 1933711](#).
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. (2011). ["Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials"](#). *BMJ* **343**: d4169. [doi:10.1136/bmj.d4169](#). [PMC 3144314](#). [PMID 21791495](#).
11. ["CDC's Diabetes Program-News and Information-Press Releases-October 26,2000"](#). Retrieved 2008-06-23.
12. Cooke DW, Plotnick L (November 2008). "Type 1 diabetes mellitus in pediatrics". *Pediatr Rev* **29** (11): 374–84; quiz 385. [doi:10.1542/pir.29-11-374](#). [PMID 18977856](#).
13. Dallas, John (2011). ["Royal College of Physicians of Edinburgh. Diabetes, Doctors and Dogs: An exhibition on Diabetes and Endocrinology by the College Library for the 43rd St. Andrew's Day Festival Symposium"](#)
14. De Aizpurua H J, Wilson Y M, Harrison L C. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in preclinical insulin-dependent diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:9841–9845.
15. ["Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia"](#) (pdf). [World Health Organization](#). [www.who.int](#). 2006. Retrieved 2011-02-20.
16. Department of Health (Malta), 1897–1972: Annual Reports.
17. ["Diabetes Blue Circle Symbol"](#). International Diabetes Federation. 17 March 2006.
18. ["Diabetes Care" January 2010"](#). *American Diabetes Association*. Retrieved 2010-01-29.
19. ["Diabetes Mellitus \(DM\): Diabetes Mellitus and Disorders of Carbohydrate Metabolism: Merck Manual Professional"](#). Merck.com. Retrieved 2010-07-30.
20. ["Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies : The Lancet"](#)
21. ["Diabetes mellitus"](#) *Merck Veterinary Manual, 9th edition (online version)*. 2005. Retrieved 2011-10-23.
22. ["Diseases: Johns Hopkins Autoimmune Disease Research Center"](#). Retrieved 2007-09-23.

23. Dobson, M. (1776). "Nature of the urine in diabetes". *Medical Observations and Inquiries* **5**: 298–310.
24. Dorner M, Pinget M, Brogard JM (May 1977). "Essential labile diabetes" (in German). *MMW Munch Med Wochenschr* **119** (19): 671–4. [PMID 406527](#).
25. Dubois, HFW and Bankauskaite, V (2005). "[Type 2 diabetes programmes in Europe](#)" (PDF). *Euro Observer* **7** (2): 5–6.
26. Dwivedi, Girish and Dwivedi, Shridhar (2007). [History of Medicine: Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence](#). [National Informatics Centre \(Government of India\)](#).
27. Handelsman Yehuda, MD. "A Doctor's Diagnosis: Prediabetes". *Power of Prevention* **1** (2): 2009.
28. Harper, Douglas (2001–2010). "[Online Etymology Dictionary. diabetes.](#)". Retrieved 2011-06-10.
29. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. (April 1998). "Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994". *Diabetes Care* **21** (4): 518–24. [doi:10.2337/diacare.21.4.518](#). [PMID 9571335](#).
30. Himsworth (1936). "*Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types*". *Lancet* **227** (5864): 127–30. [doi:10.1016/S0140-6736\(01\)36134-2](#).
31. http://www.cdc.gov/media/releases/2011/p0126_diabetes.html
32. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/genetics-of-diabetes.html>
33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/>
34. Lambert, P. (2002). "What is Type 1 Diabetes?". *Medicine* **30**:1–5. [doi: 10.1383/medc. 30.1.1.28264](#).
35. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA (May 2008). "Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005". *Diabetes Care* **31** (5): 899–904. [doi:10.2337/dc07-2345](#). [PMID 18223030](#).
36. Medvei, Victor Cornelius (1993). *The history of clinical endocrinology*. Carnforth, Lancs., U.K: Parthenon Pub. Group. pp. 23–34. [ISBN 1-85070-427-9](#).

37. ["MyEtymology. mellitus."](#) Retrieved 2011-06-10.
38. Nabipour, I. (2003). "Clinical Endocrinology in the Islamic Civilization in Iran". *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 1: 43–45 [44–5].
39. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF (October 2003). "Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States". *JAMA* 290 (14): 1884–90. [doi:10.1001/jama.290.14.1884](#). [PMID 14532317](#).
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. (December 2005). ["Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes"](#). *The New England Journal of Medicine* 353 (25): 2643–53. [doi:10.1056/NEJMoa052187](#). [PMC 2637991](#). [PMID 16371630](#).
41. [National Institute for Health and Clinical Excellence](#). [Clinical guideline 66: Type 2 diabetes](#). London, 2008.
42. ["Other "types" of diabetes"](#). [American Diabetes Association](#). August 25, 2005.
43. Oxford English Dictionary. *diabetes*. Retrieved 2011-06-10.
44. Oxford English Dictionary. *-ite*. Retrieved 2011-06-10.
45. Oxford English Dictionary. *mellite*. Retrieved 2011-06-10.
46. Patlak M (December 2002). ["New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes"](#). *The FASEB Journal* 16 (14): 1853. [PMID 12468446](#).
47. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. (June 2010). ["Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation"](#). *Diabetes Care* 33 (6): 1395–402. [doi:10.2337/dc10-0555](#). [PMC 2875463](#). [PMID 20508233](#).
48. Piwernetz K, Home PD, Snorgaard O, Antsiferov M, Staehr-Johansen K, Krans M (May 1993). "Monitoring the targets of the St Vincent Declaration and the implementation of quality management in diabetes care: the DIABCARE initiative. The DIABCARE Monitoring Group of the St. Vincent Declaration Steering Committee". *Diabetic Medicine* 10(4):371–7. [doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00083.x](#). [PMID 8508624](#).

49. Ripsin, CM; Kang, H, Urban, RJ (2009-01-01). "Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus". *American family physician* 79 (1): 29–36. [PMID 19145963](#).
50. (Risérus U, [Willett WC](#), Hu FB (January 2009). "[Dietary fats and prevention of type 2 diabetes](#)". *Progress in Lipid Research* 48 (1): 44–51. [doi:10.1016/j.plipres.2008.10.002](#). [PMC 2654180](#). [PMID 19032965](#).
51. Rother KI (April 2007). "Diabetes treatment—bridging the divide". *The New England Journal of Medicine* 356 (15): 1499–501. [doi:10.1056/NEJMp078030](#). [PMID 17429082](#).
52. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. "[Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose](#)". *Summary of Evidence Report/Technology Assessment, No. 128*. [Agency for Healthcare Research and Quality](#). Retrieved 2008-07-20.
53. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL (August 2001). "Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults". *Diabetes Care* 24 (8): 1397–402. [doi:10.2337/diacare.24.8.1397](#). [PMID 11473076](#).
54. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. (2010). "[Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults](#)". *N. Engl. J. Med.* 362 (9): 800–11. [doi:10.1056/NEJMoa0908359](#). [PMC 2872990](#). [PMID 20200384](#).
55. "[Seniors and Diabetes](#)". *Elderly And Diabetes-Diabetes and Seniors*. LifeMed Media. 2006. Retrieved 2007-05-14.
56. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hirsch AG, Brandenburg NA (June 2007). "Lost productive time and costs due to diabetes and diabetic neuropathic pain in the US workforce". *J. Occup. Environ. Med.* 49 (6): 672–9. [doi:10.1097/JOM.0b013e318065b83a](#). [PMID 17563611](#).
57. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group (September 1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group". *The New England Journal of Medicine* 329 (14): 977–86. [doi:10.1056/NEJM199309303291401](#). [PMID 8366922](#).

58. ["The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group". *Annals of Internal Medicine* 122 \(8\): 561–8. PMID 7887548.](#)
59. Theodore H. Tulchinsky, Elena A. Varavikova (2008). *The New Public Health, Second Edition*. New York: [Academic Press](#). p. 200. [ISBN 0-12-370890-7](#).
60. Unless otherwise specified, reference is: Table 20-5 in Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. [ISBN 1-4160-2973-7](#). 8th edition.
61. Vijan, S (2010 Mar 2). "Type 2 diabetes.". *Annals of internal medicine* 152 (5): ITC31-15; quiz ITC316. [PMID 20194231](#).
62. Von Mehring J, Minkowski O. (1890). "Diabetes mellitus nach pankreasexstirpation". *Arch Exp Pathol Pharmacol* 26 (5–6): 371–387. [doi:10.1007/ BF01831214](#).
63. Wild, S; Roglic, G; Green, A; Sicree, R; King, H (2004). "Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030". *Diabetes care* 27 (5): 1047–53. [PMID 15111519](#).
64. *Williams textbook of endocrinology* (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435. [ISBN 978-1437703245](#).
65. [World Health Organisation](#) Department of Noncommunicable Disease Surveillance (1999). ["Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications"](#) (PDF).
66. Yalow RS, Berson SA (July 1960). ["Immunoassay of endogenous plasma insulin in man"](#). *The Journal of Clinical Investigation* 39 (7): 1157–75. [doi: 10.1172/JCI104130](#). [PMC 441860](#). [PMID 13846364](#).
67. Zemunik, T. (2011) GENETIKA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1, Medicinski fakultet, Split